



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

5-Chlor-3-Methyl-1-Phenyl-1*H*-Pyrazol-4-Carbaldehyd und 5-Chlor-3-Methyl-1-Phenyl-1*H*-Pyrazol-4-Carbonsäure als Synthesebausteine für neue Pyrazol-Derivate

Verfasserin

Dorota Kucharski

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Pharmazie

Betreuer: ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer

I walk the line – Johnny Cash

Die vorliegende Arbeit entstand am
Department für Arzneistoffsynthese
der Universität Wien
auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer,

dem ich an dieser Stelle ein herzliches Dankeschön aussprechen möchte
für die ausgezeichnete fachliche Betreuung,
das persönliche Engagement,
die Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren
und die Schaffung eines außerordentlich angenehmen Arbeitsklimas.

Großer Dank gilt auch meiner Betreuerin

Mag. Barbara Datterl

für ihre großzügige Unterstützung bei der Erfüllung
des praktischen Teils dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön gebührt meinen lieben Kollegen des Departments für Arzneistoffsynthese. Im besonderen Herrn Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. N. Haider für seine Hilfe im EDV-Bereich, sowie Miriam Emich, Egle Nedzelskyte und Valerie Huemer.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei den folgenden Personen bedanken:

Herrn Dr. L. Jirovetz für die Aufnahme der Massenspektren,

Herrn Mag. J. Theiner (Mikroanalytisches Laboratorium der Universität Wien)

für die außerordentlich schnelle Durchführung der Elementaranalysen.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Familie und ganz besonders bei meinen Eltern Helena und Antoni Kucharski bedanken, die mich während des gesamten Studiums und in der Zeit der Erstellung dieser Arbeit immer großzügig unterstützt haben, mich bei Bedarf stets ermutigt haben und mich auf meinem Weg immer bestärkt haben. Dziękuję!

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung und Problemstellung	1
1.1	Bedeutung der Xanthone in der Pharmazie	1
1.2	Bedeutung von Pyrazolen und Pyrazolonen in der Pharmazie	3
1.3	Problemstellung	5
2	Eigene Untersuchungen zur Synthese	6
2.1	Pyrazolone und Säurechlorid	8
2.2	Synthese des Säurechlorids	9
2.2.1	5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carbaldehyd	9
2.2.2	5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carbonsäure	10
2.2.3	5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carbonsäurechlorid	10
2.3	Synthese der 4-Aroylpyrazolone	11
2.4	Synthese der kondensierten heterocyclischen Zielverbindungen	13
3	Experimenteller Teil	14
4	Literaturverzeichnis	31
5	Anhang	34
5.1	Spektren	35
5.2	Zusammenfassung	70
5.3	Lebenslauf	71

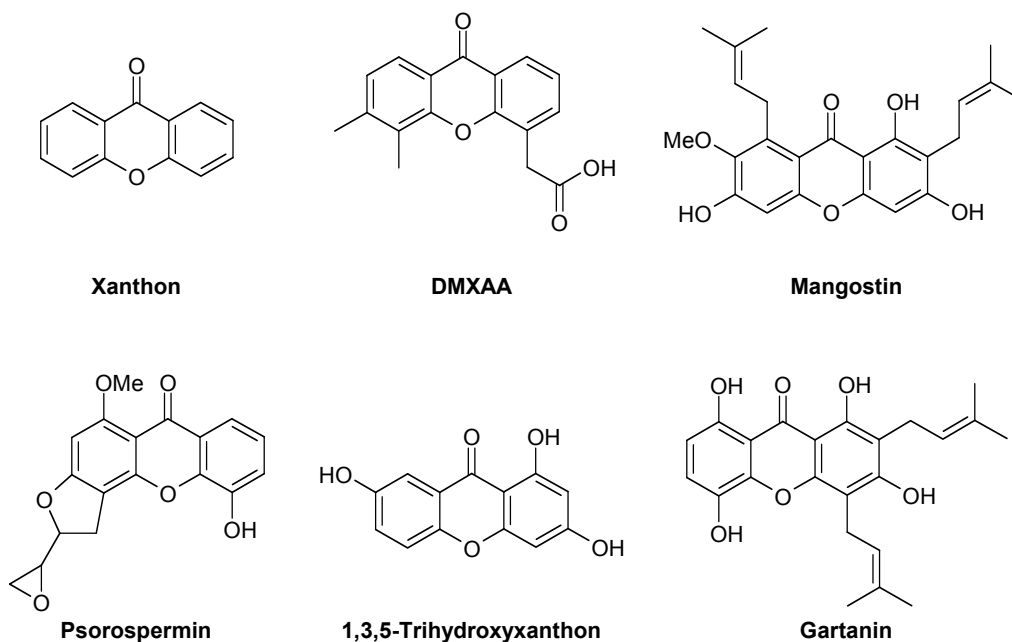
1 Einleitung und Problemstellung

Die vorliegende Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Synthese kondensierter Systeme mit Pyrazol-Teilstruktur, im Speziellen mit Verbindungen abgeleitet vom Xanthon, bei denen beide Benzolringe des Xanthons durch Pyrazolringe ersetzt wurden. Sowohl das Xanthon- als auch das Pyrazol-System nehmen eine besondere Stellung in der pharmazeutischen Chemie ein. Daher soll zunächst ein kurzer Überblick über die Bedeutung von Xanthonen als Grundkörper biologisch aktiver Verbindungen gegeben werden. Desweiteren wird kurz auf die Pyrazole, sowohl als eigenständige Wirkstoffklasse, als auch als Teilstruktur bedeutender Arzneistoffe, eingegangen. Beide Stoffklassen bilden die Grundlage vieler Wirkstoffe mit breit gefächertem Indikationsspektrum und sind aufgrund ihrer biologischen Aktivität interessant für den pharmazeutische Chemiker.

1.1 Bedeutung der Xanthone in der pharmazeutischen Chemie

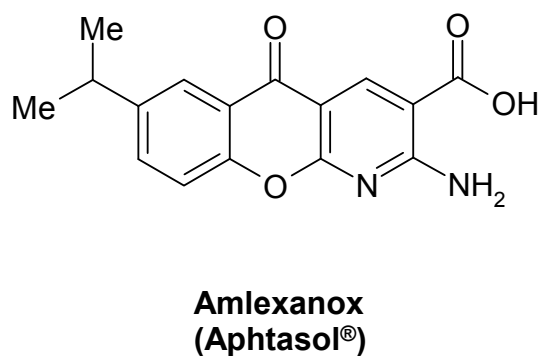
Xanthone (Schema 1) sind – bedingt durch ihre vielfältigen biologischen Wirkungen – pharmazeutisch bedeutende Verbindungen^{1,2}, die abhängig von ihrer Struktur, in unterschiedlichen Bereichen Einsatz finden. Sie wurden daher bereits oft in der Literatur beschrieben. Xanthon-Derivate, wie z.B. das DMXAA (Schema 1), greifen als Zytostatika^{3,4} in das Zellwachstum bzw. in die Zellteilung ein. Als Radikalfänger verhindert Mangostin (Schema 1), ein weiteres Xanthon-Derivat, die Oxidation empfindlicher Moleküle und wird daher vielerorts als Antioxidans⁴ eingesetzt. Psoropermin und 1,3,5. Trihydroxyxanthon (Schema 1) haben eine zytotoxische Aktivität und wirken als Enzym-Hemmer an der Topoisomerase II⁵ und an der Monoaminoxidase⁶. Durch die enzym-inhibitorische Wirkung greifen sie in Transkription, Replikation und den Abbau von biogenen Aminen ein. Auch die antimikrobielle⁷ Wirkung der Xanthon-Derivate wird pharmazeutisch genutzt, hier wäre beispielhaft der Vertreter Gartanin zu nennen (Schema 1). Xanthon-Derivate beeinflussen wichtige biologische Prozesse und liefern ein beachtliches Indikationsspektrum von Zytostatika über Antioxidantien bis hin zu Antibiotika und Antidepressiva.

Schema 1



Das Interesse der pharmazeutischen Chemie an der Synthese weiterer Xanthon-Derivate ist daher mehr als verständlich. Vor allem, weil sich mit Amlexanox⁸, einem Xanthon-Derivat, bei dem einer der Benzen-Ringe durch einen Heterocyclus ausgetauscht wurde, ein effektiver und verkaufstarker Xanthon-Vertreter bereits auf dem Markt befindet. Amlexanox wird in Form einer Suspension zur oralen Ulkustherapie (Aphthasol[®]) und in Tablettenform bei Asthma bronchiale (Solfa[®]) eingesetzt (Schema 2).

Schema 2

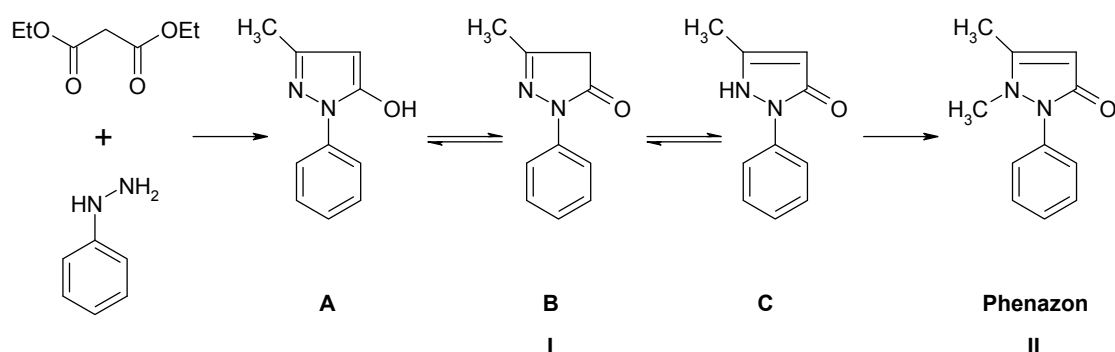


1.2 Bedeutung von Pyrazolen und Pyrazolonen in der Pharmazie

Seit mehr als 100 Jahren nehmen Pyrazol-Systeme eine besondere Stellung in der pharmazeutischen Chemie ein. Bereits 1883 wurde erstmals der Ringschluss zum Pyrazolon **I** durch Kondensation von Phenylhydrazin und Acetessigsäureester erfolgreich durchgeführt^{9,10} (Schema 3). Die folgende N-Methylierung lieferte einen der ersten synthetischen Arzneistoffe, das schwach analgetisch und antipyretisch wirkende Phenazon¹¹ **II**, das ab 1888 unter dem Namen Antipyrin[®] (heute enthalten in Migräne-Kranit[®] und Eu-Med[®]) sehr erfolgreich vermarktet wurde und legte damit den Grundstein für die synthetische Darstellung von Arzneistoffen.

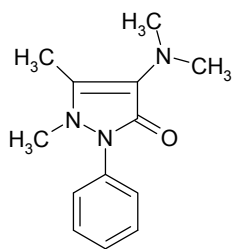
In Abhängigkeit von verschiedenen Parametern wie z.B. Temperatur, Lösungsmittel, pH-Wert kann das tautomeriefähige Pyrazolon **I** als OH- (**A**), CH- (**B**) und NH- Isomer (**C**) vorliegen (Schema 3).

Schema 3



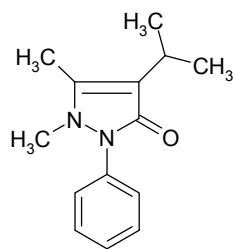
Werden in Position 4 des Pyrazol-Ringes geeignete Substituenten eingeführt, so lassen sich die analgetischen und antipyretischen Eigenschaften verbessern und zusätzlich antiphlogistische Wirkungen erzielen. Beispiele für solche Modifikationen sind Aminophenazon¹¹ (Pyramidon[®]) **III**, Propyphenazon¹² **IV** und Metamizol-Na¹³ **V**, das weiters eine spasmolytische Wirkkomponente aufweist (Schema 4).

Schema 4



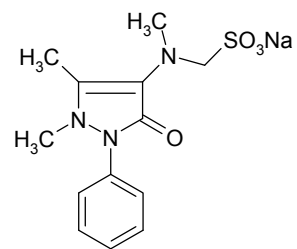
Aminophenazon

III



Propyphenazon

IV



Metamizol- Na

V

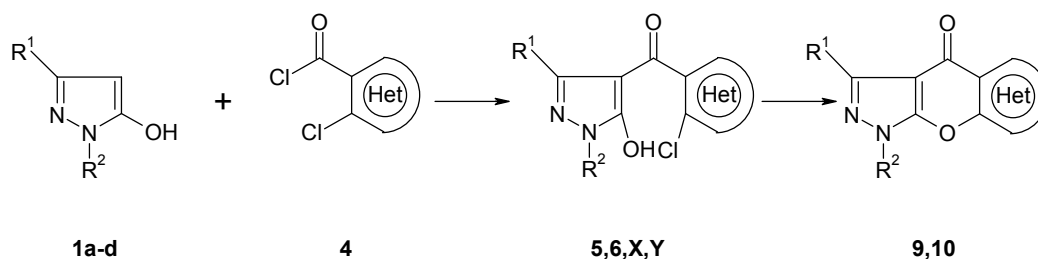
1.3 Problemstellung

In Anbetracht der Wichtigkeit des Xanthon-Grundgerüsts als Teilstruktur vieler biologisch aktiver Verbindungen, sind heterocyclische Analoga des Xanthon-Systems von großem Interesse für die pharmazeutische Chemie.

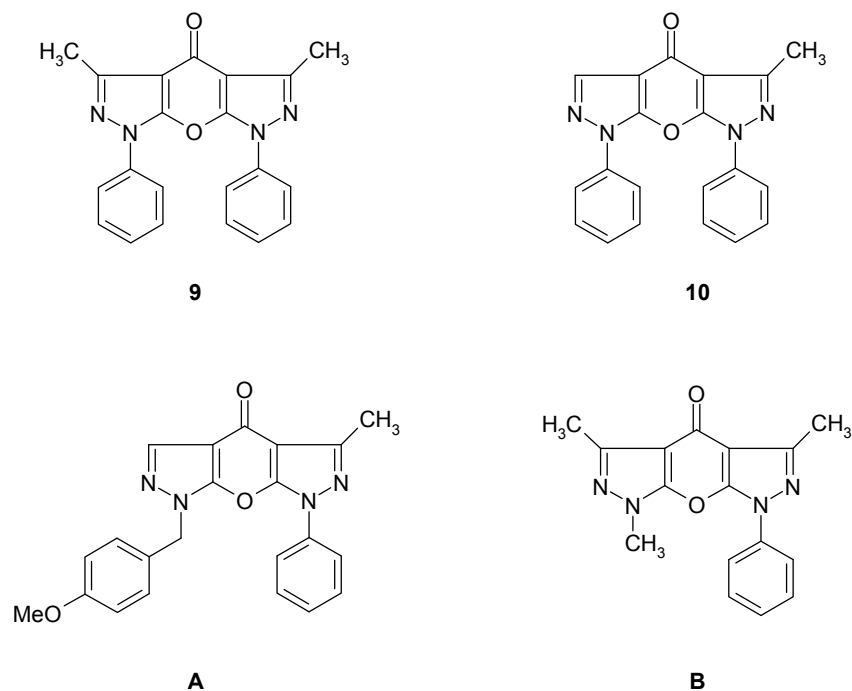
Im Hinblick auf eine mögliche biologische Aktivität neu synthetisierter Substanzen sollten nun im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit verschiedene Tricyclen mit Pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-on-Teilstruktur hergestellt werden (Schema 5).

Bei den resultierenden Xanthon-Analoga sollten beide Benzen-Ringe durch Pyrazol-Systeme ersetzt werden und verschiedene substituierte Pyrano[2,3-*c*:6,5-*c'*]dipyrazol-4(7*H*)-one **9**, **10**, **A** und **B**, liefern (Schema 6).

Schema 5 – Synthese allgemein



Schema 6 – konkrete Zielverbindungen

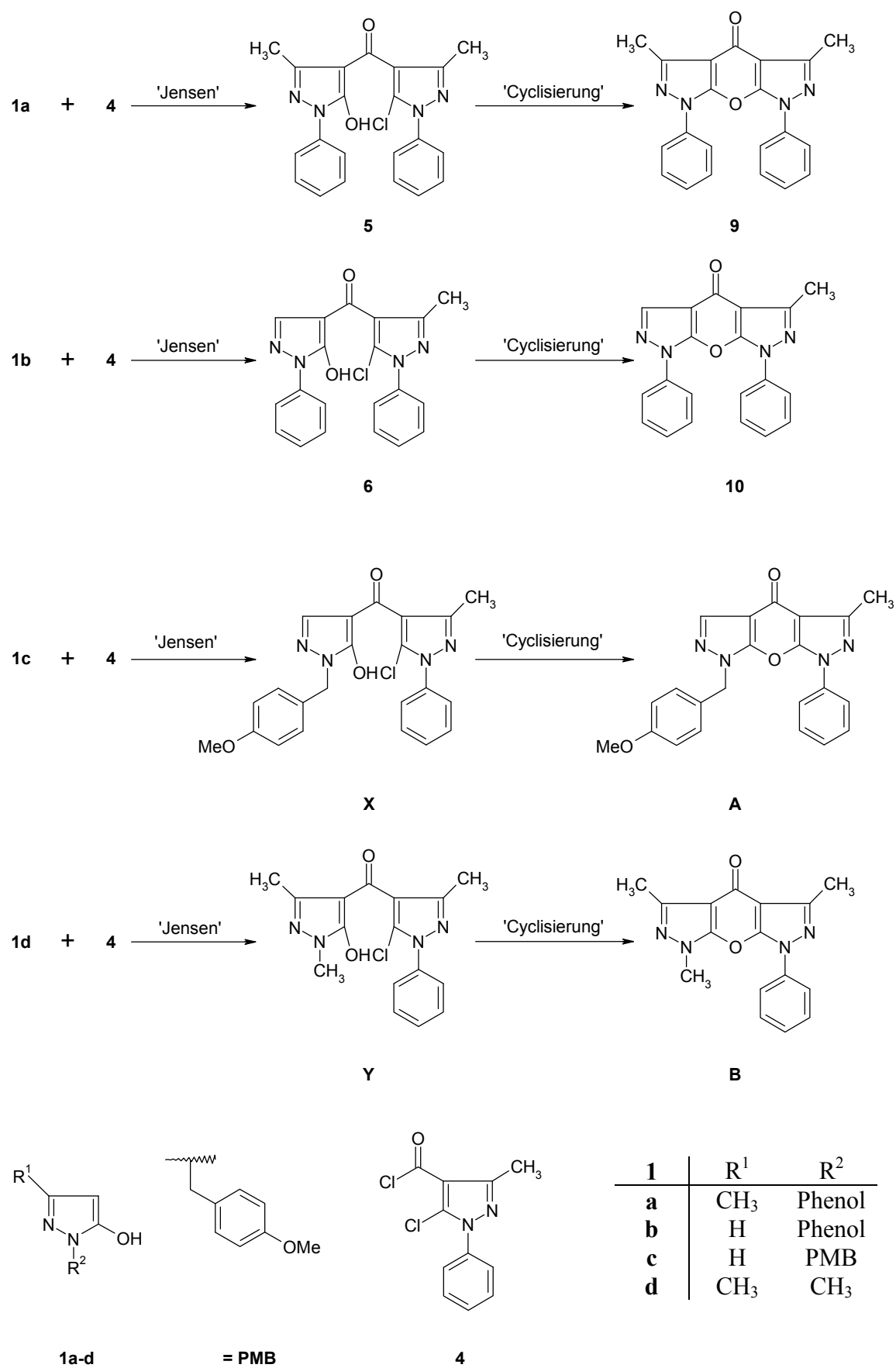


2 Eigene Untersuchungen zur Synthese

Die Synthese der in Schema 6 angeführten Zielverbindungen sollte nach dem in Schema 7 dargestellten Synthesepfad erfolgen. Dieser lehnt sich an die Herstellung ähnlicher, literaturbekannter Verbindungen an^{14,15,16}.

Durch Umsetzung entsprechend substituierter Pyrazolone **1a-d** mit dem zuvor synthetisierten Carbonsäurechlorid **4** im Sinne einer ‚Jensen-Reaktion‘¹⁷ sollten sich die korrespondierenden 4-Aroylpyrazole bilden. Die Cyclisierung¹⁸ letzterer sollte schließlich zu den gewünschten Zielverbindungen führen (Schema 7).

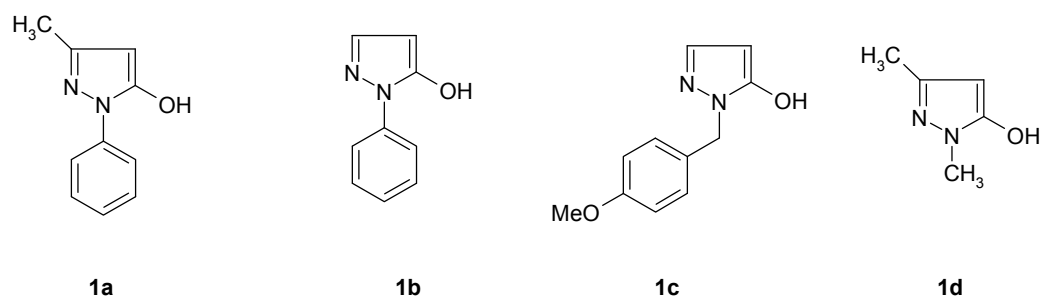
Schema 7 – Syntheseweg



2.1 Pyrazolone 1 und Säurechlorid 4

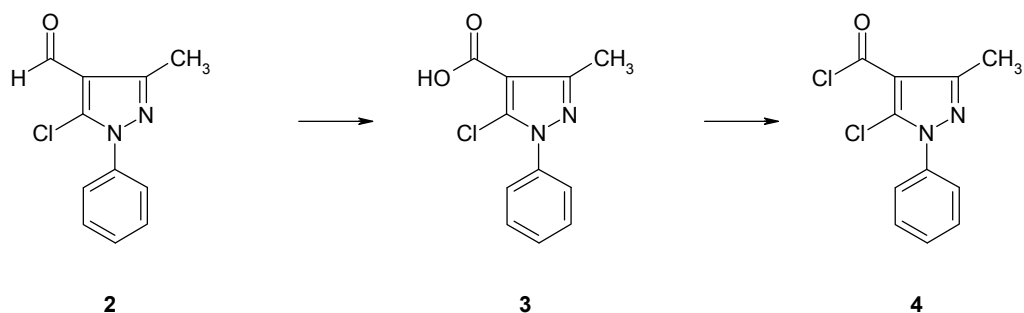
Die Herstellung der 4-Aroylpyrazolone erfolgte entsprechend dem in Schema 5 angeführten Syntheseweg via Acylierung entsprechender Pyrazolone **1** dem 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäurechlorid **4** nach der Methode von Jensen¹⁷. Die verwendeten Pyrazolone **1a-d** (Schema 8) sind bis auf **1a** nicht kommerziell erhältlich und wurden daher nach literaturbekannten Methoden hergestellt (**1b**¹⁹, **1c**²⁰, **1d**²¹).

Schema 8 – Pyrazolone **1a-d**



Die Synthese des für die Herstellung der Zielstrukturen benötigten Carbonsäurechlorids **4**²² ist in Schema 7 angeführt. Die Verbindung ist eine literaturbekannte Substanz, die jedoch nicht kommerziell erhältlich ist. Die Synthese von **4** erfolgte durch Oxidation des Aldehyds **2** (hergestellt via Vilsmeier-Haack-Formylierung²³ von **1a**, siehe Schema 10) zur Carbonsäure **3** und Behandlung letzterer mit Thionylchlorid (Schema 9). Das Säurechlorid ist recht instabil und muss daher zügig weiterverarbeitet werden.

Schema 9 – Synthese des Säurechlorids **4**

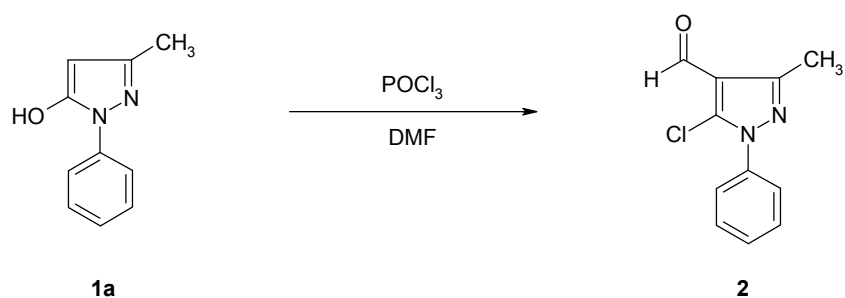


2.2 Synthese des Säurechlorids

2.2.1 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (**2**)

Die Herstellung des Aldehyds **2** erfolgte durch selektive Formylierung an Position C4 nach Vilsmeier-Haack²³ durch Erhitzen von **1a** mit Phosphoroxychlorid/N,N-Dimethylformamid (DMF). Unter den speziellen Reaktionsbedingungen (POCl₃ im Überschuss) erfolgte hier auch gleichzeitig die Umwandlung der OH- in eine Cl-Funktion an Position 5 des Pyrazol-Systems (Schema 10).

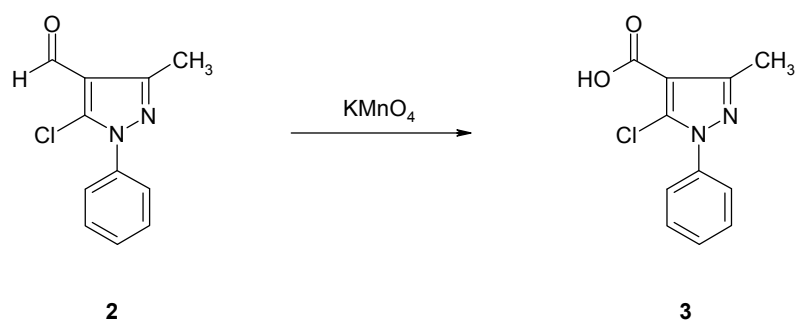
Schema 10



2.2.2 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure (3)

Die Carbonsäure **3** wurde durch Oxidation des 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyds **2** mit KMnO_4 (Schema 11) hergestellt. Das mit zufrieden stellender Ausbeute gewonnene Produkt wurde ohne weitere Reinigungsschritte weiterverwendet.

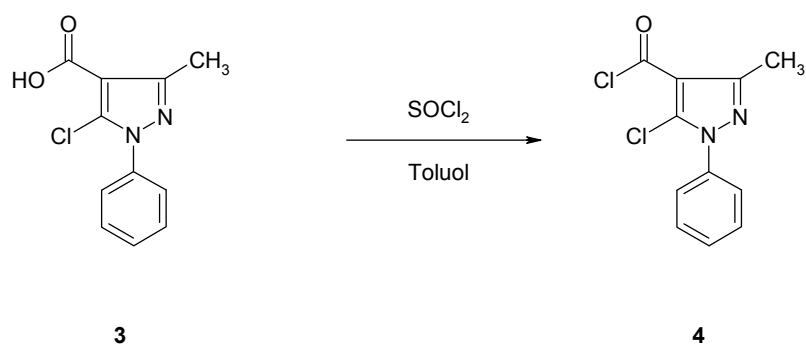
Schema 11



2.2.3 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäurechlorid (4)

Die Herstellung des Carbonsäurechlorids **4** erfolgte durch Behandlung der korrespondierenden Carbonsäure **3** mit Thionylchlorid in Toluol unter Standardbedingungen und lieferte das Synthon **4** in guter Ausbeute (92%) (Schema 12). Das Produkt wurde nicht weiter gereinigt und sofort weiterverarbeitet.

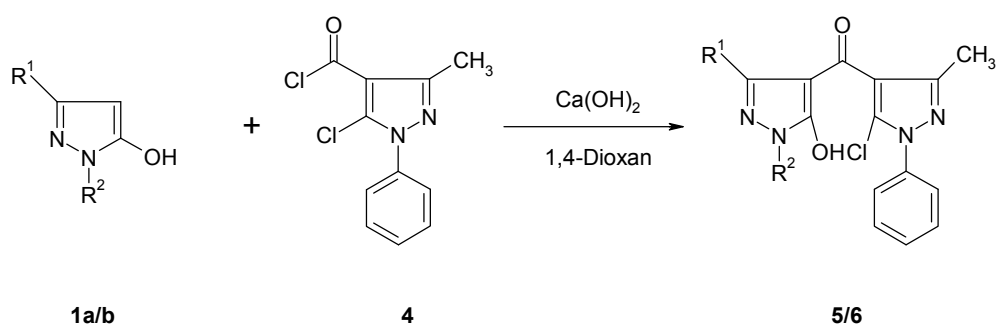
Schema 12



2.3 Synthese der 4-Aroylpyrazolone 5, 6, 7 und 8

Die Acylierung der Pyrazolone **1a-d** mit dem Carbonsäurechlorid **4** erfolgte nach der Methode von Jensen¹⁷, d.h. Rückflußerhitzen der Reaktionspartner in trockenem 1,4-Dioxan in Anwesenheit von $\text{Ca}(\text{OH})_2$ unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit (Schema 13).

Schema 13



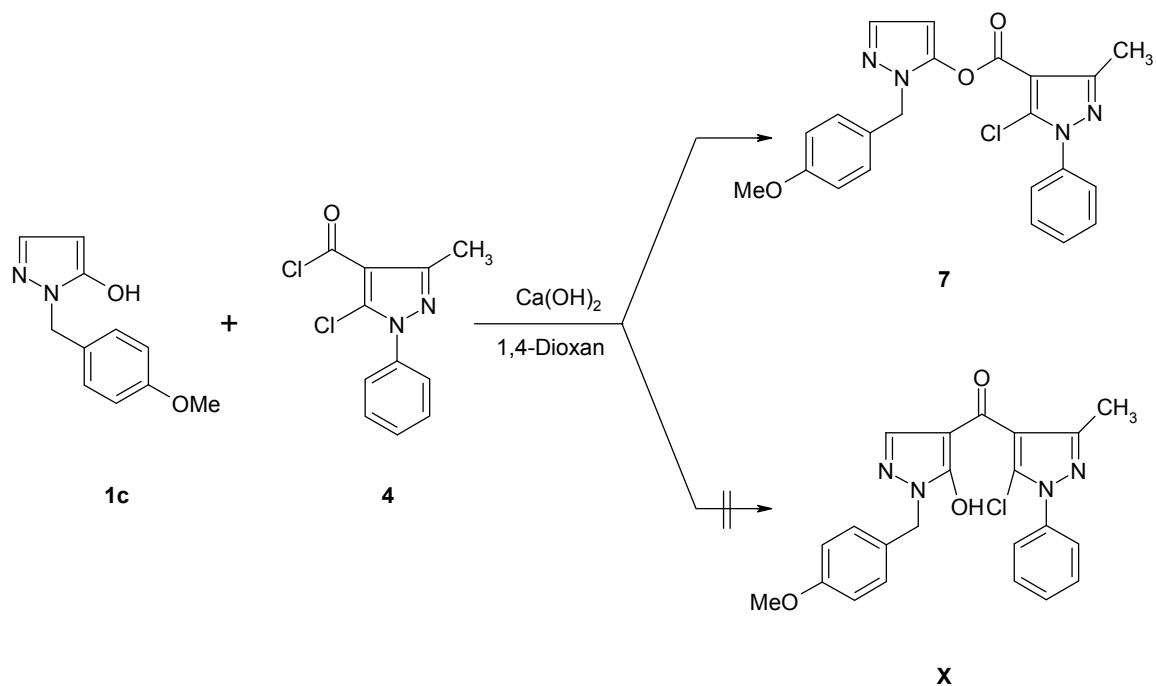
	R ¹	R ²
1a/5	CH ₃	Phenol
1b/6	H	Phenol

Bezüglich der Aufarbeitung dieser Reaktionen ist zu bemerken, dass in allen Fällen die in einem Dioxan/Salzsäure/Wasser-Gemisch vorliegenden Reaktionsprodukte durch mehrmaliges Ausschütteln mit Dichlormethan und anschließende Entfernung des Lösungsmittels isoliert werden mussten, da sie beim Ansäuern des Reaktionsgemisches mit 2N Salzsäure NICHT ausfielen, wie das bei ähnlichen verwandten Verbindungen der Fall ist^{14,15,16}.

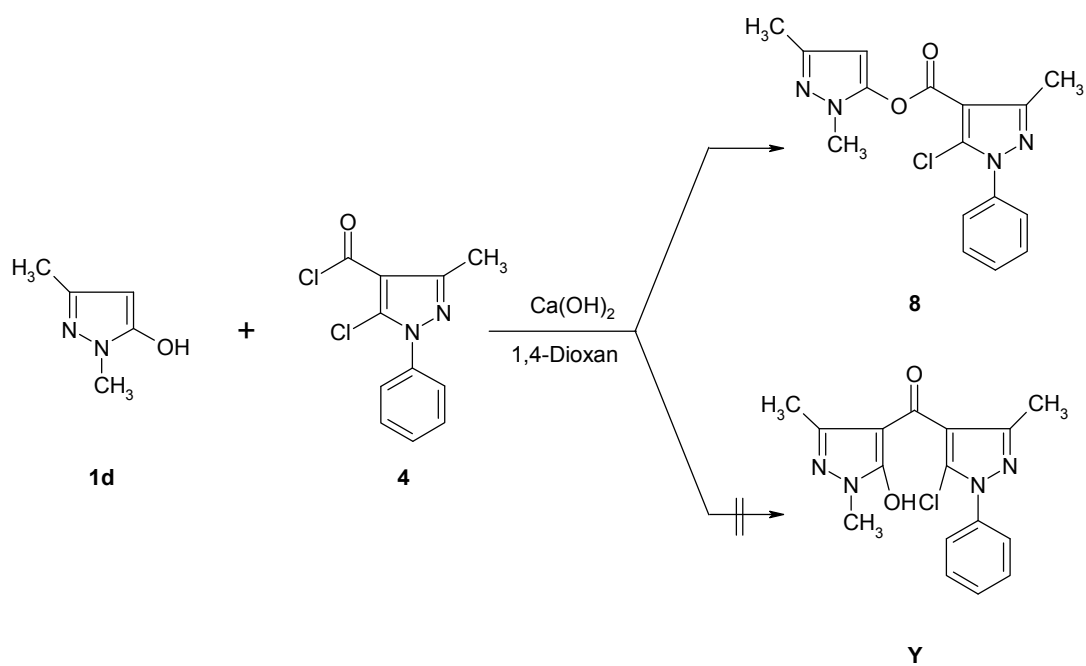
Bei der Analyse der Reaktionsprodukte stellte sich heraus, dass die Pyrazolone **1c** und **1d** mit **4** nicht zu den gewünschten 4-Aroylpyrazolonen reagierten, sondern dass hier die isomeren O-Aroyl-Produkte **7** bzw. **8** entstanden sind, welche nicht in die tricyclischen Zielverbindungen umgewandelt werden können (Schema 14a/b). Eine

schlüssige Erklärung für dieses abweichende Reaktionsverhalten kann im Moment nicht gegeben werden und bedarf weiter Untersuchungen.

Schema 14a



Schema 14b



2.4 Synthese der kondensierten heterocyclischen Zielverbindungen

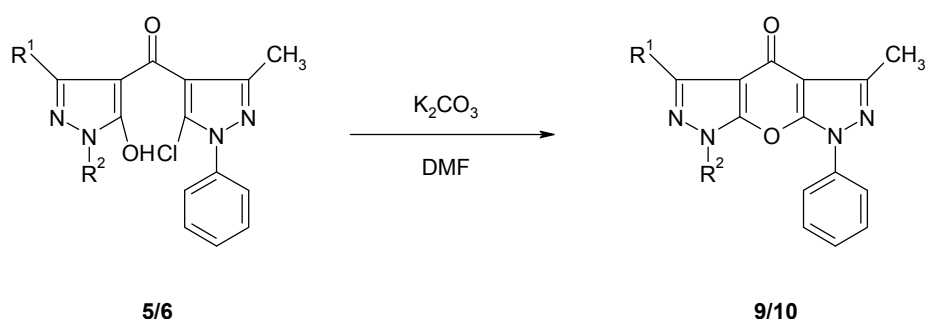
Nach Umsetzung des Säurechlorids **4** mit den Pyrazolonen **1a** und **1b** nach der Jensen-Methode¹⁷ entstanden – wie gewünscht – als primäre Reaktionsprodukte die 4-Aroylpyrazolone **5** und **6** (Schema 15).

Unter den Reaktionsbedingungen der Jensen-Acylierung erfolgte keine spontane Cyclisierung zu den Tricyclen **9** bzw. **10** – wie bei manchen ähnlichen Verbindungen beschrieben^{14,15,16}.

Offensichtlich ist bei den 4-Aroylpyrazolone **5** und **6** das Chloratom in Position 5 am Pyrazolsystem für nukleophile Substitutionsreaktionen nicht ausreichend aktiviert, um bereits unter ‚Jensen-Bedingungen‘ zu reagieren.

Daher wurde der Ringschluß von **5** zu **9** bzw. von **6** zu **10** durch die Behandlung der Aroylpyrazolone mit K₂CO₃ (Kaliumcarbonat) in DMF vorgenommen¹⁸.

Schema 15



	R ¹	R ²
5/9	CH ₃	Phenol
6/10	H	Phenol

3 Experimenteller Teil

Die Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Massenspektren:

Shimadzu QP 5000 (EI, 70 eV), Direkteinlass.

^1H NMR-Spektren, ^{13}C NMR-Spektren:

Varian Unity *Plus* 300 (299.95 MHz für ^1H , 75.43 MHz für ^{13}C); Bruker Avance 500 Instrument (500.13 MHz für ^1H , 125.77 MHz für ^{13}C). Die chemische Verschiebung wird in δ -Werten bezogen auf TMS (Tetramethylsilan) angegeben. Das Lösungsmittelsignal wurde als innerer Standard verwendet, der mit δ 7.26 ppm (^1H , CDCl_3) und δ 2.49 ppm (^1H , $\text{DMSO-}d_6$) und δ 77.0 ppm (^{13}C , CDCl_3), δ 39.5 ppm (^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$) auf TMS bezogen wurde. Die Spektren wurden bei 28 °C aufgenommen.

^{15}N NMR-Spektren:

Bruker Avance 500 (50.69 MHz für ^{15}N). Die Referenzierung erfolgte gegenüber externem Nitromethan.

Infrarotspektren:

Perkin-Elmer FTIR 1650 Spektrometer (KBr-Preßling).

Die chromatographischen Trennungen erfolgten unter Einsatz folgender Materialien:

Dünnschichtchromatographie:

Merck DC-Metallfolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm

Präparative Schicht-Chromatographie:

Merck PCS-Fertigplatten, Aluminiumoxid 60 F₂₅₄, 20 × 20 cm, Schichtdicke 1.5 mm.

Die Extraktion des absorbierten Materials erfolgte mit Dichlormethan.

Des Weiteren waren noch folgende Geräte im Einsatz:

Schmelzpunktanalyse:

Reichert-Kofler Heiztischmikroskop (unkorrigiert).

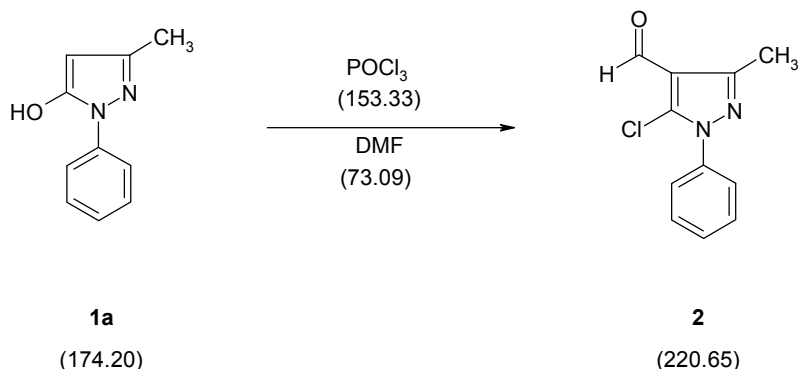
CHN-Analysen:

Mikroanalytisches Laboratorium der Universität Wien

Alle verwendeten Chemikalien, Lösungsmittel und Reagenzien wurden von der Firma Sigma-Aldrich bezogen und, falls nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet. Die Ausbeuten der angegebenen Verfahren wurden nicht optimiert.

Systematische Namen wurden entsprechend den Empfehlungen der IUPAC mit ACD/Name²⁴ generiert, manuell überprüft und übersetzt.

5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd (**2**)



Zu 160 mmol (11.7 g = 12.3 mL) trockenem N,N-Dimethylformamid (DMF) werden vorsichtig unter dem Abzug 350 mmol (53.65 g = 32.5 mL) Phosphoroxychlorid zugetropft. Das Gemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluss (Trockenrohr) gerührt und extern gekühlt (Eis/Wasser). Anschließend werden 50 mmol (8.71 g) 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on (**1a**) hinzugefügt und die Mischung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und gießt die dunkel gefärbte Reaktionslösung unter Rühren auf Eiswasser (ca. 300 mL). Nach 30 min wird der ausgefallene Feststoff, der gewünschte Aldehyd **2**, abgenutscht, mit H₂O gewaschen und aus Ethanol (ca. 75 mL) umkristallisiert.

Ausbeute: 7.75-9.95 g (70-90%), gelbliche Kristalle, Fp 146°C [Lit.²⁵ 146-147°C].

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (Tafel 1.1): δ (ppm)

9.96 (s, 1H, CHO), 7.53 (m, 2H, Ph-H-2,6), 7.51 (m, 2H, Ph-H-3,5), 7.46 (m, 1H, Ph-H-4), 2.53 (s, 3H, C-CH₃).

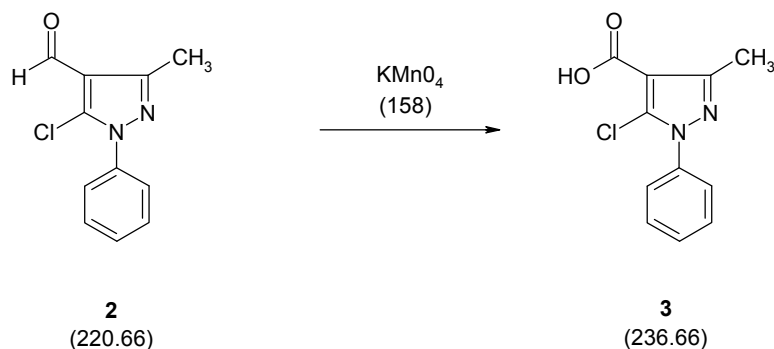
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) (Tafel 1.2): δ (ppm)

183.8 (C=O), 151.7 (C-3, ²J(C-3,3-Me) = 7.0 Hz, ³J(C-3, CHO) = 4.6 Hz), 136.9 (Ph-C-1), 133.4 (C-5), 129.2 (Ph-C-3,5), 129.1 (Ph-C-4), 125.1 (Ph-C-2,6), 117.3 (C-4, ³J(C-4,3-Me) = 2.5 Hz, ²J(C-4, CHO) = 24.3 Hz), 13.8 (Me, ¹J(3-Me) = 129.4 Hz).

¹⁵N NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 1.3): δ (ppm)

-168.1 (N-1), -76.1 (N-2).

5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure (3)



Eine Suspension von 1.103 g (5 mmol) des 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyds (**2**) in 7.5 mL Wasser wird unter Rühren bei 70-80 °C tropfenweise mit einer Lösung von 1.106 g (7 mmol) KMnO₄ in 20 mL Wasser versetzt. Anschließend wird 2 h bei 70-80 °C gerührt und nach dem Abkühlen mit 10% KOH-Lösung (w/w) alkalisiert. Das Gemisch wird filtriert, das Filtrat wird mit konzentrierter HCl angesäuert, woraufhin sich die Carbonsäure **3** als ein farbloser Niederschlag abscheidet. Dieser wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 981 mg (81%), farbloses Pulver, Fp 238-240°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 2.1): δ (ppm)

12.90 (broad, 1H, COOH), 7.57-7.49 (m, 5H, Ph-H), 2.40 (s, 3H, C-Me).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 2.2): δ (ppm)

163.1 (COOH), 151.3 (C-3, ²*J*(C-3,3-Me) = 7.0 Hz), 137.2 (Ph-C1), 130.6 (C-5), 129.3 (Ph-C-3,5), 129.2 (Ph-C-4), 125.7 (Ph-C-2,6), 110.1 (C-4, ³*J*(C-4,3-Me) = 2.6 Hz), 14.5 (Me, ¹*J*(3-Me) = 128.9 Hz).

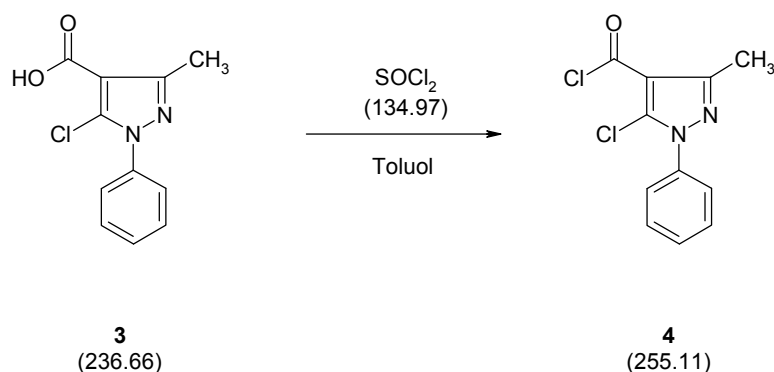
¹⁵N NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 2.3): δ (ppm)

−167.4 (N-1), −74.8 (N-2).

IR (KBr) ν (cm^{−1}) (Tafel 2.4): 1683 (C=O).

MS m/z (%) (Tafel 2.5): 238 (M^+ , 34), 236 (M^+ , 100), 219 (27), 77 (74), 51 (41).

5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäurechlorid (4)



473 mg (2 mmol) der Carbonsäure (**3**) werden in 10 mL Toluol suspendiert und mit 10 mL (121.58 mmol) SOCl_2 versetzt, anschließend wird 1 Tropfen DMF hinzugefügt. Das Gemisch wird 3 h unter Rückfluss (Feuchtheitsausschluss, Trockenrohr) erhitzt. Das überschüssige SOCl_2 wird unter vermindertem Druck mittels Wasserstrahlpumpe abdestilliert. Das verbleibende Toluol wird am Rotavapor entfernt, wobei das Säurechlorid **4** zurückbleibt. Dieses wird getrocknet und möglichst zeitnah für weitere Reaktionen verwendet, da es recht instabil ist.

Ausbeute: 481 mg (92%), weißes Pulver, Fp 97°C [Lit.²⁶ 87°C].

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (Tafel 3.1): δ (ppm)

7.52 (5H, Ph-H), 2.57 (3H, C- CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) (Tafel 3.2): δ (ppm)

158.4 (COCl), 151.9 (C-3, $^2J(\text{C-3,3-Me}) = 7.1$ Hz), 136.0 (Ph-C-1), 132.2 (C-5), 128.6 (Ph-C-4), 128.3 (Ph-C-3,5), 124.6 (Ph-C-2,6), 113.2 (C-4, $^3J(\text{C-4,3-Me}) = 2.5$ Hz), 14.5 (Me, $^1J(3\text{-Me}) = 129.9$ Hz).

$^{15}\text{N NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) (Tafel 3.3): δ (ppm)

-164.9 (N-1), -76.3 (N-2).

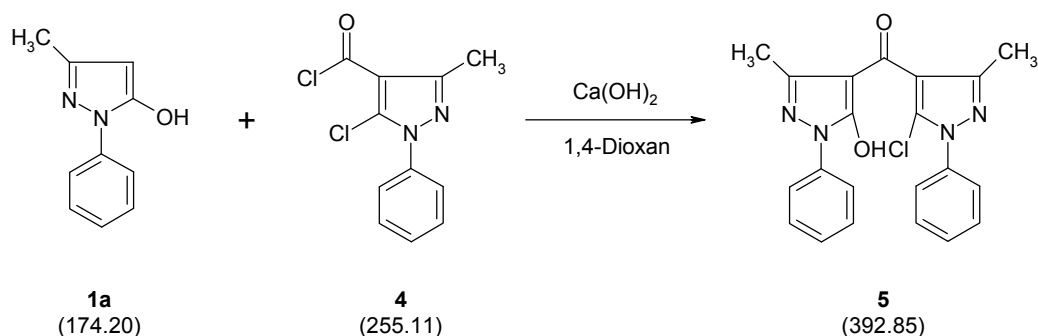
IR (KBr) ν (cm^{-1}) (Tafel 3.4): 1740 (C=O).

MS m/z (%) (Tafel 3.5): 254 (M^+ , 8), 219 (100), 155 (18), 91 (15), 77 (33), 51 (24).

Synthese der 4-Aroylpyrazolone **4** und **5** – Allgemeine Arbeitsvorschrift

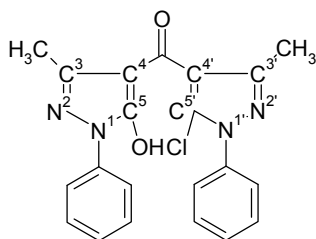
Zu einer Suspension von 2 mmol Pyrazolon und 296 mg (4 mmol) $\text{Ca}(\text{OH})_2$ in 5 mL Dioxan werden 2 mmol (510 mg) Säurechlorid **4**, suspendiert in 5 mL Dioxan, zugetropft. Unter Feuchtigkeitsausschluss (Trockenrohr) wird das Gemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt und danach bei Raumtemperatur für 30 min stehen gelassen. Anschließend wird unter Rühren mit 15 mL 2 N HCl versetzt und nach weiteren 30 min mit 15 mL H_2O . Das ölige Produkt wird wie unten angegeben weiterbehandelt.

Acylierung von **1a** mit 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäurechlorid (**4**) – Synthese von (5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanon (**5**)



Die Verbindung **5** wird wie oben beschrieben aus 348 mg (2 mmol) Pyrazolon **1a** und 510 mg (2 mmol) Säurechlorid **4** hergestellt. Da das Rohprodukt nicht direkt nach dem Ansäuern ausfällt, wird das Reaktionsgemisch 3 mal mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der verbleibende Rückstand wird getrocknet und anschließend aus EtOH- H_2O umkristallisiert.

Ausbeute: 376 mg (48%), farblose Kristalle, Fp 217-219°C [Lit.²⁷ 219-220°C].



5
(392.85)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (Tafel 4.1): δ (ppm)

9.20 (broad, 1H, OH), 7.87 ('d', 2H, N1-Ph H-2,6), 7.56 ('d', 2H, N1'-Ph H-2,6), 7.52 ('t', 2H, N1'-Ph H-3,5), 7.47 (m, 2H, N1-Ph H-3,5), 7.47 (m, 1H, N1'-Ph H-4), 7.31 ('t', 1H, N1-Ph H-4), 2.41 (s, 3H, C3'-Me), 2.23 (s, 3H, C3-Me).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) (Tafel 4.2): δ (ppm)

183.8 (C=O), 160.8 (C-5), 148.8 (C-3', ²J(C-3', 3'-Me) = 6.8 Hz), 148.1 (C-3, ²J(C3, 3-Me) = 6.7 Hz), 137.4 (N1'-Ph C-1), 137.1 (N1-Ph C-1), 129.2 (N1'-Ph C-3,5), 129.1 (N1-Ph C-3,5), 128.9 (N1'-Ph C-4), 126.8 (N1-Ph C-4), 126.7 (C-5'), 125.2 (N1'-Ph C-2,6), 120.7 (N1-Ph C-2,6), 117.8 (C-4', ³J(C-4',3'-Me) = 3.0 Hz), 105.5 (C-4, ³J(C-4,3-Me) = 2.8 Hz), 13.9 (3-Me, ¹J = 129.0 Hz), 13.0 (3'-Me, ¹J = 128.9 Hz).

¹⁵N NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafeln 4.3a/4.3b): δ (ppm)

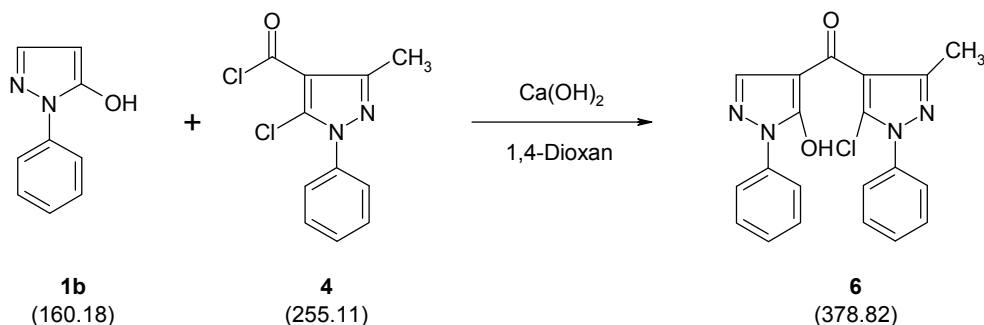
-190.3 (N-1), -168.8 (N-1'), -100.0 (N-2), -76.6 (N-2').

MS m/z (%) (Tafel 4.4): 392 (M⁺, 5), 356 (39), 219 (10), 200 (100), 132 (13), 91 (31), 77 (40), 67 (12), 51 (15).

Anal. berechnet für C₂₁H₁₇ClN₄O₂ (392.84): C, 64.21; H, 4.36; N, 14.26.

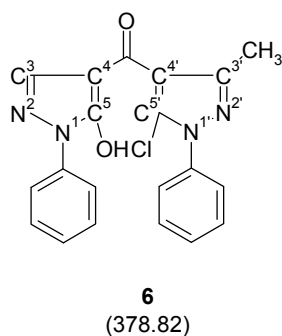
Gefunden: C, 64.04; H, 4.18; N, 14.21

Acylierung von 1b mit 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäurechlorid (4) – Synthese von (5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(5-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanon (6)



Die Verbindung **6** wird wie oben beschrieben aus 320 mg (2 mmol) Pyrazolon **1b** und 510 mg (2 mmol) Säurechlorid **4** hergestellt. Weil das Rohprodukt nicht direkt nach dem Ansäuern ausfällt, wird das Reaktionsgemisch 3 mal mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der verbleibende Rückstand wird getrocknet und anschließend aus EtOH-H₂O umkristallisiert.

Ausbeute: 434 mg (55%), farblose Kristalle, Fp 153°C.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (Tafel 5.1): δ (ppm)

10.18 (broad, 1H, OH), 7.92 (s, 1H, H-3), 7.89 ('d', 2H, N1-Ph H-2,6), 7.58 ('d', 2H, N1'-Ph H-2,6), 7.53 ('t', 2H, N1'-Ph H-3,5), 7.49 ('t', 2H, N1-Ph H-3,5), 7.48 ('t', 1H, N1'-Ph H-4), 7.34 ('t', 1H, N1-Ph H-4), 2.50 (s, 3H, C-Me).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) (Tafel 5.2): δ (ppm)

183.0 (C=O), 160.0 (C-5, ³J(C-5,H-3) = 4.7 Hz), 150.5 (C-3', ²J(C-3',3'-Me) = 6.9 Hz), 140.1 (C-3, ¹J(C-3,H-3) = 191.1 Hz), 137.3 (N1'-Ph C-1), 137.2 (N1-Ph C-1), 129.2 (N1'-Ph C-3,5), 129.15 (N1-Ph C-3,5), 129.05 (N1'-Ph C-4), 127.6 (C-5'), 127.0 (N1-Ph C-4), 125.4 (N1'-Ph C-2,6), 120.9 (N1-Ph C-2,6), 117.4 (C-4', ³J(C-4',3'-Me) = 2.8 Hz), 104.2 (C-4, ²J(C-4,H-3) = 10.6 Hz), 13.8 (3'-Me, ¹J = 129.1 Hz).

¹⁵N NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 5.3): δ (ppm)

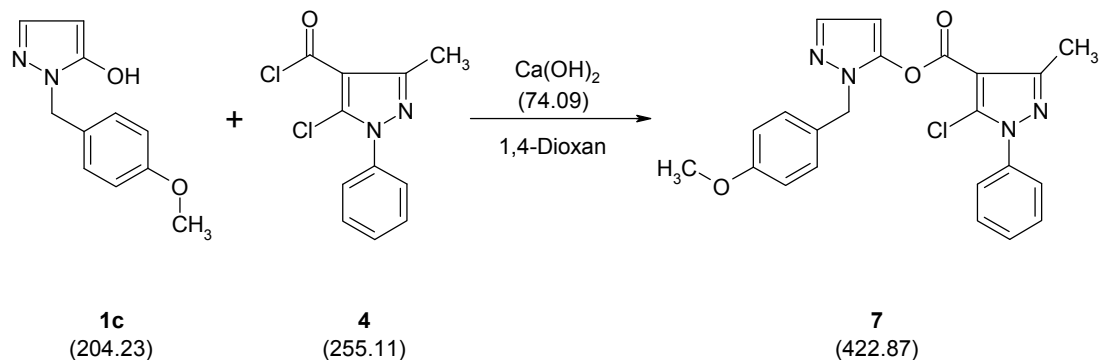
-186.0 (N-1), -167.8 (N-1'), -97.3 (N-2), -75.8 (N-2').

IR (KBr) ν (cm⁻¹) (Tafel 5.4): 1559 (C=O).

MS m/z (%) (Tafel 5.5): 378 (M⁺, 11), 343 (45), 219 (11), 186 (100), 118 (12), 91 (15), 77 (43), 51 (16).

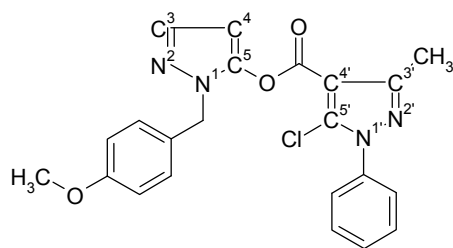
Anal. berechnet für C₂₀H₁₅ClN₄O₂ (378.81): C, 63.41; H, 3.99; N, 14.79. Gefunden: C, 63.24; H, 3.81; N, 14.74.

Acylierung von **1c mit 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäurechlorid (**4**) – Synthese von 1-(4-Methoxybenzyl)-1*H*-pyrazol-5-yl-5-chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (**7**)**



Die Umsetzung von 408 mg (2 mmol) Pyrazolon **1c** und 510 mg (2 mmol) Säurechlorid **4** liefert – wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben – die Verbindung **7**. Da das Rohprodukt nicht direkt nach dem Ansäuern ausfällt, wird das Reaktionsgemisch 3 mal mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der verbleibende Rückstand wird getrocknet und anschließend aus EtOH-H₂O umkristallisiert.

Ausbeute: 431 mg (51%), farblose Kristalle, Fp 116°C.



7
(422.87)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (Tafel 6.1): δ (ppm)

7.53 (d, 1H, H-3, ³J(H4,H3) = 2.1 Hz), 7.52 (m, 5H, N1'-Ph), 7.12 (m, 2H, CH₂-Ph H-2,6), 6.82 (m, 2H, CH₂-Ph H-3,5), 6.30 (d, 1H, H-4, ³J(H4,H3) = 2.1 Hz), 5.28 (s, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, O-Me), 2.52 (s, 3H, 3'-Me).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 6.2): δ (ppm)

159.2 (CH₂-Ph C4), 157.2 (C=O), 153.2 (C-3', ²J(C-3',3'-Me) = 7.0 Hz), 144.3 (C-5), 138.7 (C-3, ¹J(C-3,H-3) = 187.6 Hz, ²J(C-4,H-3) = 4.8 Hz), 137.2 (N1'-Ph C1), 132.2 (C-5'), 129.4 (N1'-Ph C-4), 129.2 (N1'-Ph C-3,5), 128.4 (N1-CH₂-Ph C-2,6), 128.3 (N1-CH₂-Ph C-1), 125.5 (N1'-Ph C-2,6), 114.1 (N1-CH₂-Ph C-3,5), 108.2 (C-4', ³J(C-4',3'-Me) = 2.7 Hz), 94.9 (C-4, ¹J(C-4,H-4) = 183.4 Hz, ²J(C-4,C-5) = 10.5 Hz), 55.2 (O-Me, ¹J = 143.8 Hz), 51.3 (CH₂, ¹J = 140.0 Hz, ³J(CH₂,Ph H-2,6) = 4.3 Hz), 14.8 (3'-Me, ¹J = 129.6 Hz).

¹⁵N NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 6.3): δ (ppm)

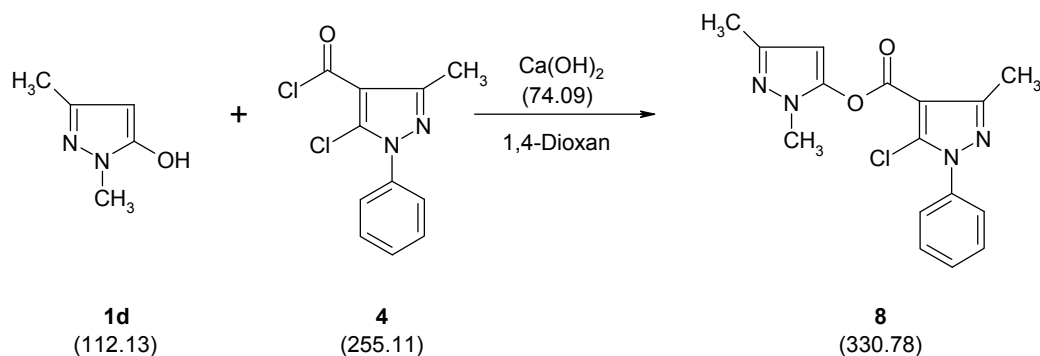
-185.1 (N-1), -165.7 (N-1'), -95.3 (N-2), -75.7 (N-2').

IR (KBr) ν (cm⁻¹) (Tafel 6.4): 1745 (C=O).

MS m/z (%) (Tafel 6.5): 422 (M⁺, 0.11), 219 (100), 121 (25), 77 (19).

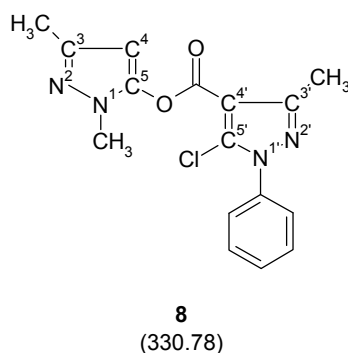
Anal. berechnet für C₂₂H₁₉ClN₄O₃ (422.86): C, 62.49; H, 4.53; N, 13.25. Gefunden: C, 62.45; H, 4.40; N, 13.15.

Acylierung von 1d mit 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäurechlorid (4) – Synthese von 1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl-5-chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (8)



Verbindung **8** resultiert, wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben, aus 224 mg (2 mmol) des Pyrazolons **1d** und 510 mg (2 mmol) des Säurechlorids **4**. Da das Rohprodukt nicht direkt nach dem Ansäuern ausfällt, wird das Reaktionsgemisch 3 mal mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der verbleibende Rückstand wird getrocknet und anschließend aus EtOH-H₂O umkristallisiert.

Ausbeute: 377 mg (49%), farblose Kristalle, Fp 146° C.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (Tafel 7.1): δ (ppm)

7.52 (5H, Ph-H), 6.04 (s, 1H, H4), 3.74 (s, 3H, N-Me), 2.59 (s, 3H, 3'-Me), 2.25 (s, 3H, 3-Me).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 7.2): δ (ppm)

157.3 (C=O), 153.1 (C-3', ²J(C-3',3'-Me) = 6.9 Hz), 147.2 (C-3, ²J(C-3,3-Me) = 6.7 Hz, ²J(C-3,H-4) = 4.3 Hz), 144.6 (C-5, ³J(C-5,N-CH₃) = 2.2 Hz, ²J(C-5,H-4) = 4.4 Hz), 137.2 (Ph C-1), 132.2 (C-5'), 129.3 (Ph C-4), 129.2 (Ph C-3,5), 125.5 (Ph C-2, 6), 108.3 (C-4', ³J(C-4',3'-Me) = 2.7 Hz), 93.9 (C-4, ¹J(C-4,H-4) = 181.2 Hz, ³J(C-4,3-Me) = 3.5 Hz), 14.8 (3'-Me, ¹J(CH₃) = 129.5 Hz), 14.2 (3-Me, ¹J(CH₃) = 127.5 Hz).

¹⁵N NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 7.3): δ (ppm)

-202.2 (N-1), -165.8 (N-1'), -98.9 (N-2), -75.7 (N-2').

IR (KBr) ν (cm⁻¹) (Tafel 7.4): 1745 (C=O).

MS m/z (%) (Tafel 7.5): 330 (M⁺, 0.11), 219 (100), 104 (7), 77 (42), 51 (18).

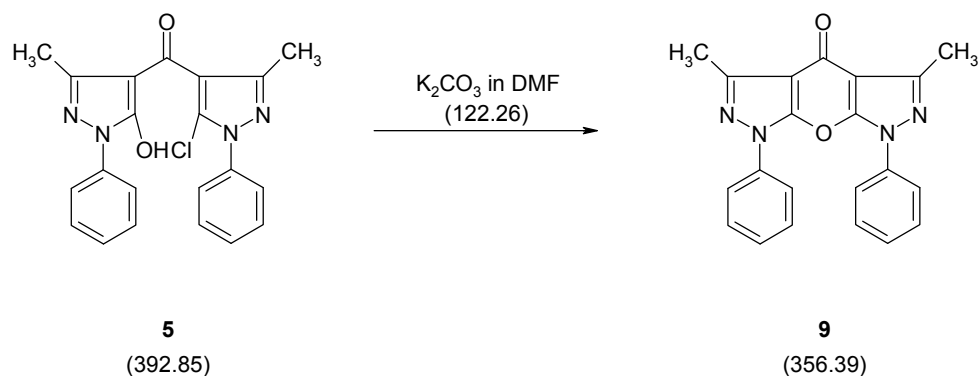
Anal. berechnet für C₁₆H₁₅ClN₄O₂ (330.76): C, 58.10; H, 4.57; N, 16.94.

Gefunden: C, 58.14; H, 4.37; N, 16.90.

Synthese der kondensierten Heterocyclen 9 und 10 – Allgemeine Arbeitsvorschrift

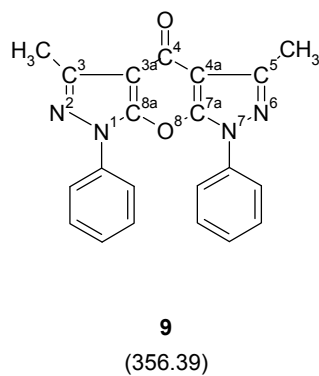
Zu 0.5 mmol des 4-Aroylpyrazolons, gelöst in 5 mL trockenem DMF, gibt man 61 mg (0.5 mmol) K₂CO₃ und erhitzt das Reaktionsgemisch unter Feuchtigkeitsausschluss (Trockenrohr) 2 h lang auf 130 °C. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 10 mL Wasser versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird wie unten beschrieben weiterbehandelt.

Synthese von 3,5-Dimethyl-1,7-diphenyl-1*H*-pyrano[2,3-*c*:6,5-*c'*]dipyrazol-4(7*H*)-on (**9**)



Die Verbindung **9** wird wie oben beschrieben aus 196 mg (0.5 mmol) (5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanon (**5**) hergestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und anschließend aus EtOH-H₂O umkristallisiert.

Ausbeute: 134 mg (74%), weiße Kristalle, Fp 243°C [Lit.²⁷ 240-241°C].



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (Tafel 8.1): δ (ppm)

7.78 (4H, N1-Ph H-2,6;N7-Ph H-2,6), 7.51 (4H, N1-Ph H-3,5;N7-Ph H-3,5), 7.39 (2H, N1-Ph H-4;N7-Ph H-4), 2.65 (6H, 3-Me;5-Me).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) (Tafel 8.2): δ (ppm)

171.8 (C=O), 151.5 (C-7a/8a-O), 148.0 (C-3/5, ²J(C3,3-Me) = 7.1 Hz), 136.7 (N1-Ph C-1;N7-Ph-C1), 129.5 (N1-Ph C-3,5;N7-Ph C-3,5), 127.7 (N1-Ph C-4;N7-Ph C-4), 121.0 (N1-Ph C-2,6; N7-Ph C-2,6), 106.6 (C-4a;C-3a; ³J(C-3a,3-Me) = 2.7 Hz), 14.0 (C-3-Me;C-5-Me, ¹J(3-Me) = 129.3 Hz).

¹⁵N NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 8.3): δ (ppm)

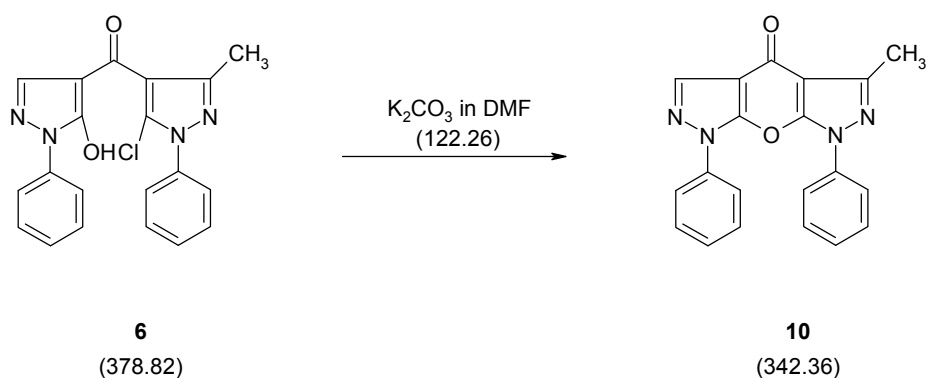
−193.4 (N-1;N-7), −94.2 (N-2;N-6).

IR (KBr) ν (cm^{−1}) (Tafel 8.4): 1521 (C=O).

MS m/z (%) (Tafel 8.5): 356 (M⁺, 100), 178 (10), 156 (18), 91 (30), 77 (99), 67 (30), 51 (40).

Anal. berechnet für C₂₁H₁₆N₄O₂ (356.37): C, 70.77; H, 4.53; N, 15.72. Gefunden: C, 69.96; H, 4.38; N, 15.56.

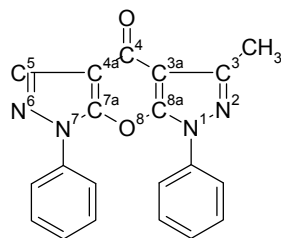
Synthese von 3-Methyl-1,7-diphenyl-1*H*-pyrano-[2,3-*c*:6,5-*c'*]dipyrazol-4(7*H*)-on (10)



Die Verbindung **10** wird wie oben beschrieben aus 189 mg (0.5 mmol) (5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(5-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanon

(6) hergestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und anschließend aus EtOH-H₂O umkristallisiert.

Ausbeute: 154 mg (84%), weiße Kristalle, Fp 219°C.



10
(342.36)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (Tafel 9.1): δ (ppm)

8.17 (s, 1H, H5), 7.80 ('d', 2H, N7-Ph H-2,6), 7.78 ('d', 2H, N1-Ph H-2,6), 7.53 ('t', 2H, N7-Ph H-3,5), 7.52 ('t', 2H, N1-Ph H-3,5), 7.43 ('t', 1H, N7-Ph H-4), 7.40 ('t', 1H, N1-Ph H-4), 2.66 (s, 3H, C-3-Me).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) (Tafel 9.2): δ (ppm)

170.6 (C=O), 151.4 (C-8a), 151.3 (C-7a, ³J(C7a,H5) = 5.4 Hz), 148.1 (C-3, ²J(C3,3-Me) = 7.2 Hz), 136.7 (N7-Ph C-1), 136.6 (N1-Ph C-1), 136.6 (C-5, ¹J(C-5,H-5) = 194.4 Hz), 129.53 (N7-Ph C3,5), 129.49 (N1-Ph C3,5), 128.1 (N7-Ph C-4), 127.8 (N1-Ph C-4), 121.2 (N7-Ph C-2,6), 121.1 (N1-Ph C-2,6), 108.9 (C-4a, ²J(C-4a,H-5) = 9.9 Hz), 106.5 (C-3a, ³J(C-3a,3-Me) = 2.8 Hz), 14.0 (C-3, ¹J(3-Me) = 129.3 Hz).

¹⁵N NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 9.3): δ (ppm)

−193.1 (N-1), −187.1 (N-7), −93.6 (N-2), −87.7 (N-6).

IR (KBr) ν (cm^{−1}) (Tafel 9.4): 1527 (C=O).

MS m/z (%) (Tafel 9.5): 342 (M⁺, 100), 156 (15), 91 (20), 77 (76), 67 (15), 51 (32).

Anal. berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (342.35): C, 70.17; H, 4.12; N, 16.37. Gefunden:
C, 69.93; H, 3.96; N, 16.34.

4 Literaturverzeichnis

- 1 M.M.M. Pinto, M.E. Sousa, M.S.J. Nascimento, Xanthone Derivatives: New insights in biological activities. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2517.
- 2 H.R. El-Seedi, M.A. El-Barbary, D.M.H. El-Ghorab, L. Bohlin, A.-K. Borg-Karlson, U. Goeransson, R. Verpoorte, Recent insights into the biosynthesis and biological activities of natural xanthenes. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 854.
- 3 Y. Na, Recent cancer drug development with xanthone structures. *J. Pharm. Pharmacol.* **2009**, *61*, 707.
- 4 K. Suphavanich, P. Maitarad, S. Hannongbua, P. Sudta, S. Suksamrarn, Y. Tantirungrotechai, J. Limtrakul, CoMFA and CoMSIA studies on a new series of xanthone derivatives against the oral human epidermoid carcinoma (KB) cancer cell line. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 273.
- 5 S. Woo, J. Jung, C. Lee, Y. Kwon, Y. Na, Synthesis of new xanthone analogues and their biological activity test – Cytotoxicity, topoisomerase II inhibition, and DNA cross-linking study. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1163.
- 6 O. Demirkiran, Xanthenes in Hypericum: synthesis and biological activities. *Topics Heterocycl. Chem.* **2007**, *9*, 139.
- 7 J. Fotie, D.S. Bohle, Pharmacological and biological activities of xanthenes. *Anti-infective Agents Med. Chem.* **2006**, *5*, 15.
- 8 A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, 4th ed.; Thieme: Stuttgart, Germany, 2001; 99.
- 9 L. Knorr, Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1883, **16**, 2597.
- 10 L. Knorr, Ueber die Constitution der Chinizinderivate. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1884, **17**, 2032.
- 11 H. Auterhoff, J. Knabe und H.-D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1999, 358.
- 12 E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kromer und M. Schaefer-Kortnig, *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001, 240.

- 13 A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances*, 3rd Edition, Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1999, 1190.
- 14 G.A. Eller, V. Wimmer, A. Haring, W. Holzer, An Efficient Approach to Heterocyclic Analogues of Xanthone: A Short Synthesis of all possible Pyrido[5,6]pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-ones. *Synthesis* **2006**, 4219.
- 15 G.A. Eller, A. Haring, B. Datterl, M. Zwettler, W. Holzer, Tri- and Tetracyclic Heteroaromatic Systems: Synthesis of Novel Benzo-, Benzothieno- and Thieno-Fused pyrano[2,3-*c*] pyrazol-4(1*H*)-ones. *Heterocycles* **2007**, 71, 87.
- 16 G.A. Eller, W. Holzer, A Convenient Approach to Heterocyclic Building Blocks: Synthesis of Novel Ring Systems Containing a [5,6]pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-one Moiety. *Molecules* **2007**, 12, 60.
- 17 B. S. Jensen, Synthesis of 1-phenyl-3-methyl-4-acyl-5-pyrazolones, *Acta Chem. Scand.*, 1959, **13**, 1668.
- 18 N. Haider, G. Heinisch, Pyridazines. III. A Novel Approach to Pyrido[2,3-*d*]pyridazines by Annelation of the Pyridine Ring to the 1,2-Diazine System. *Synthesis*, 1986, **10**, 862.
- 19 W. Becker, G. A. Eller und W. Holzer, A simple synthesis of 6-phenyl-pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-ones, *Synthesis*, 2005, 2583.
- 20 W. Holzer und G. Eller, The 4-methoxybenzyl (PMB) function as a versatile protecting group in the synthesis of N-unsubstituted pyrazolones, *Heterocycles*, 2004, **63**, 2537.
- 21 S. Veibel, K. Eggensen und S. C. Linholt. Pyrazole studies. VI. Variation of the basic properties of pyrazolones with substitution in the pyrazolone nucleus. *Acta Chem. Scand.* 1954, **8**, 768-776.
- 22 F. Eiden und G. Bachmann, Demonstration and reaction of 2-ethoxy-3-acetoacetyl-chinoxaline. 42. Studies on 4-pyrones, *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.), 1973, **306**, 405.
- 23 Jones, G.; Stanforth, S.P., The Vilsmeier reaction of fully conjugated carbocycles and heterocycles. *Org. React.* **1997**, 49, 1–330.
- 24 *ACD Name, version 12.0*. Advanced Chemistry Development, Inc.: Toronto, ON, Canada, 2010; www.acdlabs.com/, (accessed on 14 June 2010).
- 25 Brack, A. Condensed pyrazolopyridines. *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 681, 105–110.
- 26 Duquenois, P.; Amal, H. The action of PCl₅ and SOCl₂ on antipyrine-4-

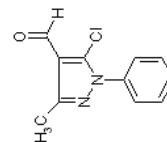
carboxylic acid. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1942**, 9, 721–725.

- 27 Sarenko, A.S.; Kvitko, I.Ya.; Efros, L.S. Heterocyclic analoges of xanthones. II. C-Acylation of 5-pyrazolinones and synthesis of chromono[3,2- *d*]pyrazoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1972**, 6, 799–804; (*Chem. Heterocycl. Comp.* **1972**, 8, 722–727).

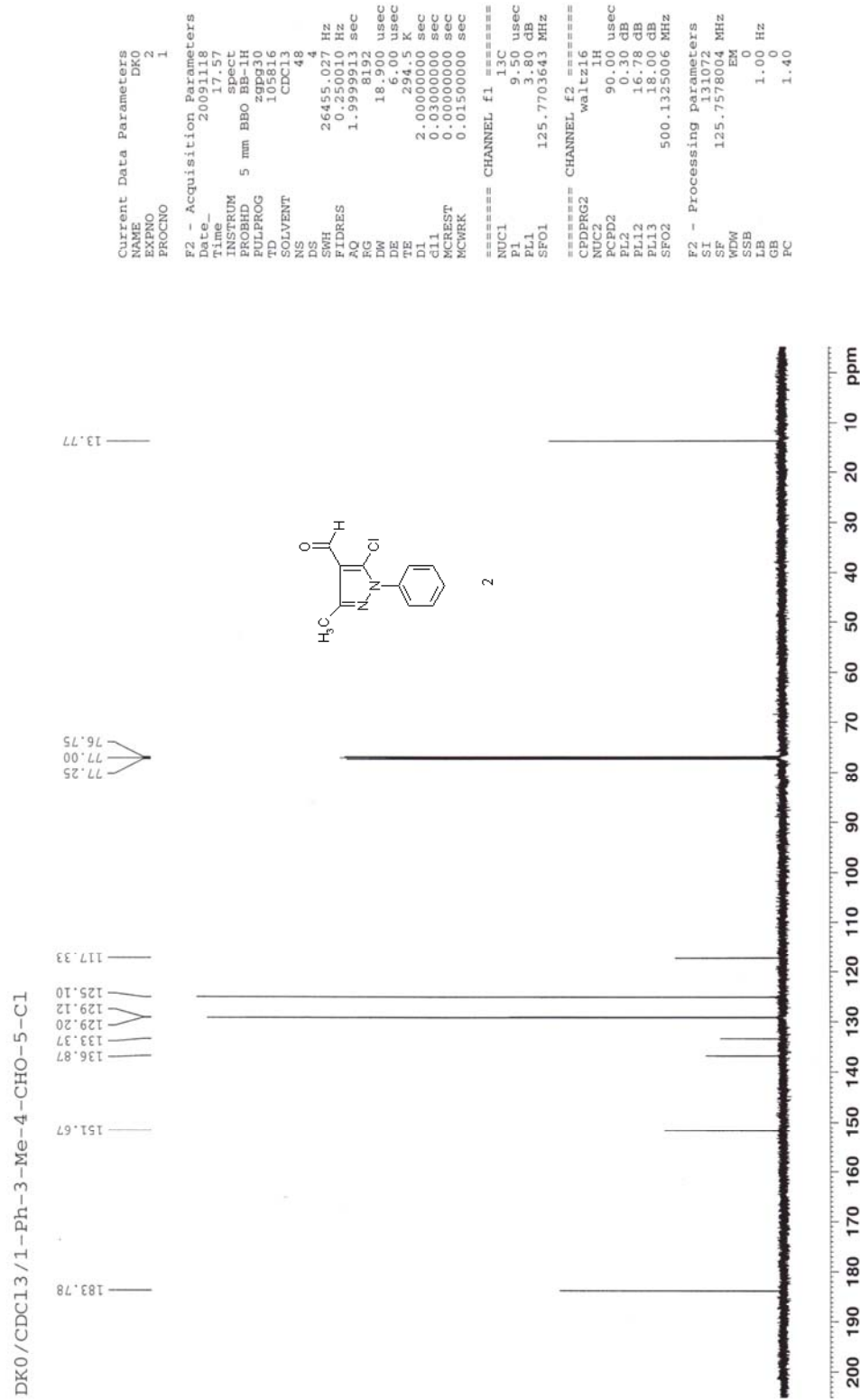
5 Anhang

5.1 Spektren

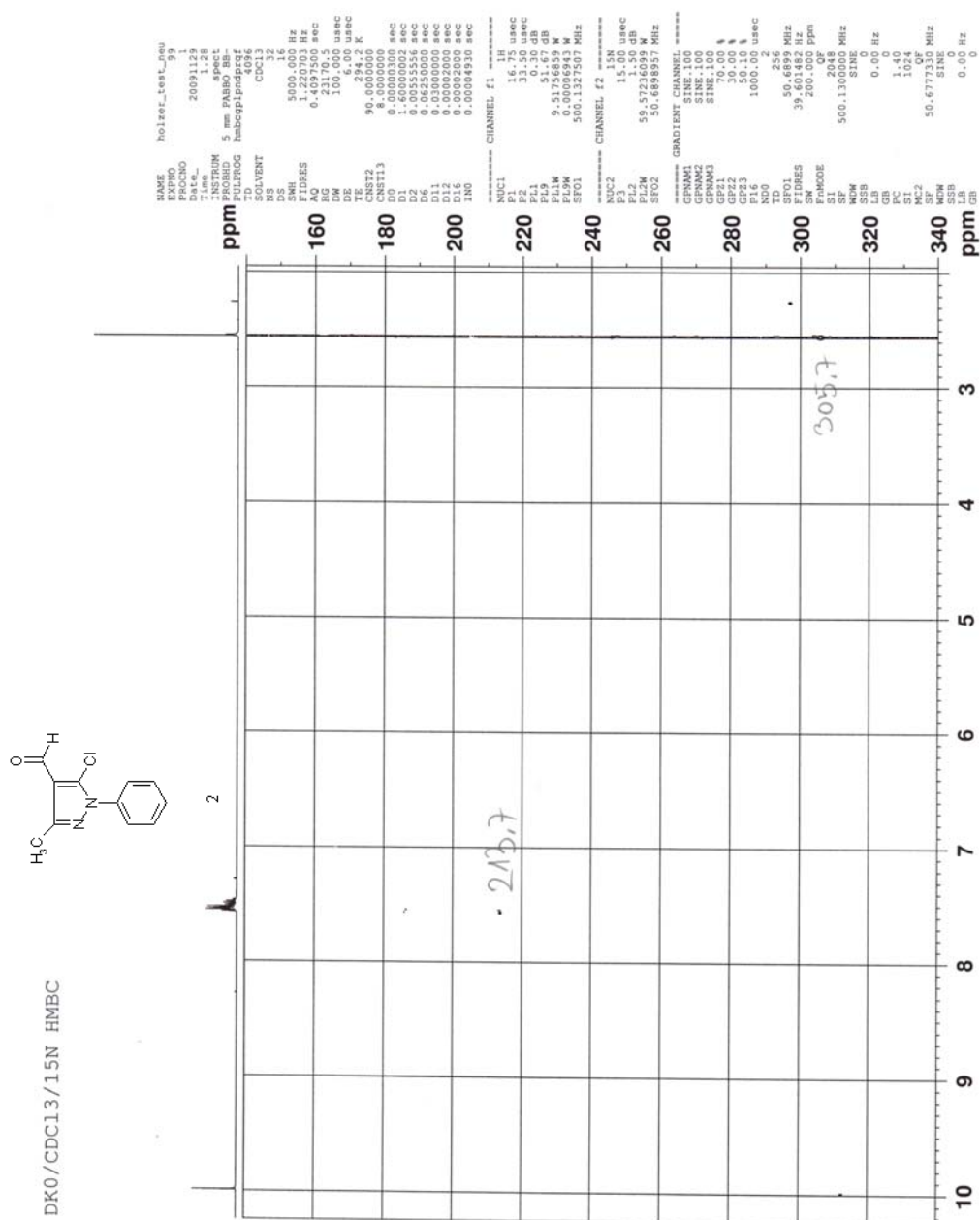
DK0/CDC13/1-Ph-3-Me-4-CHO-5-Cl



Tafel 1.2

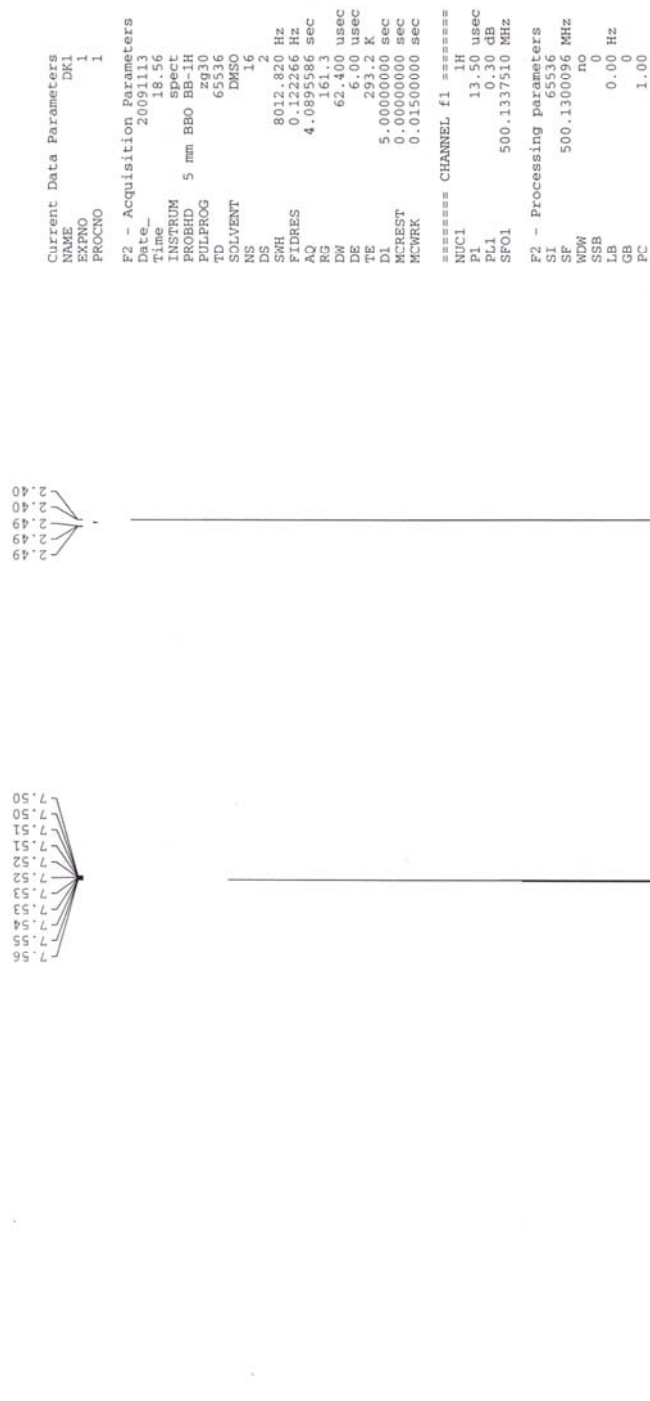


Tafel 1.3

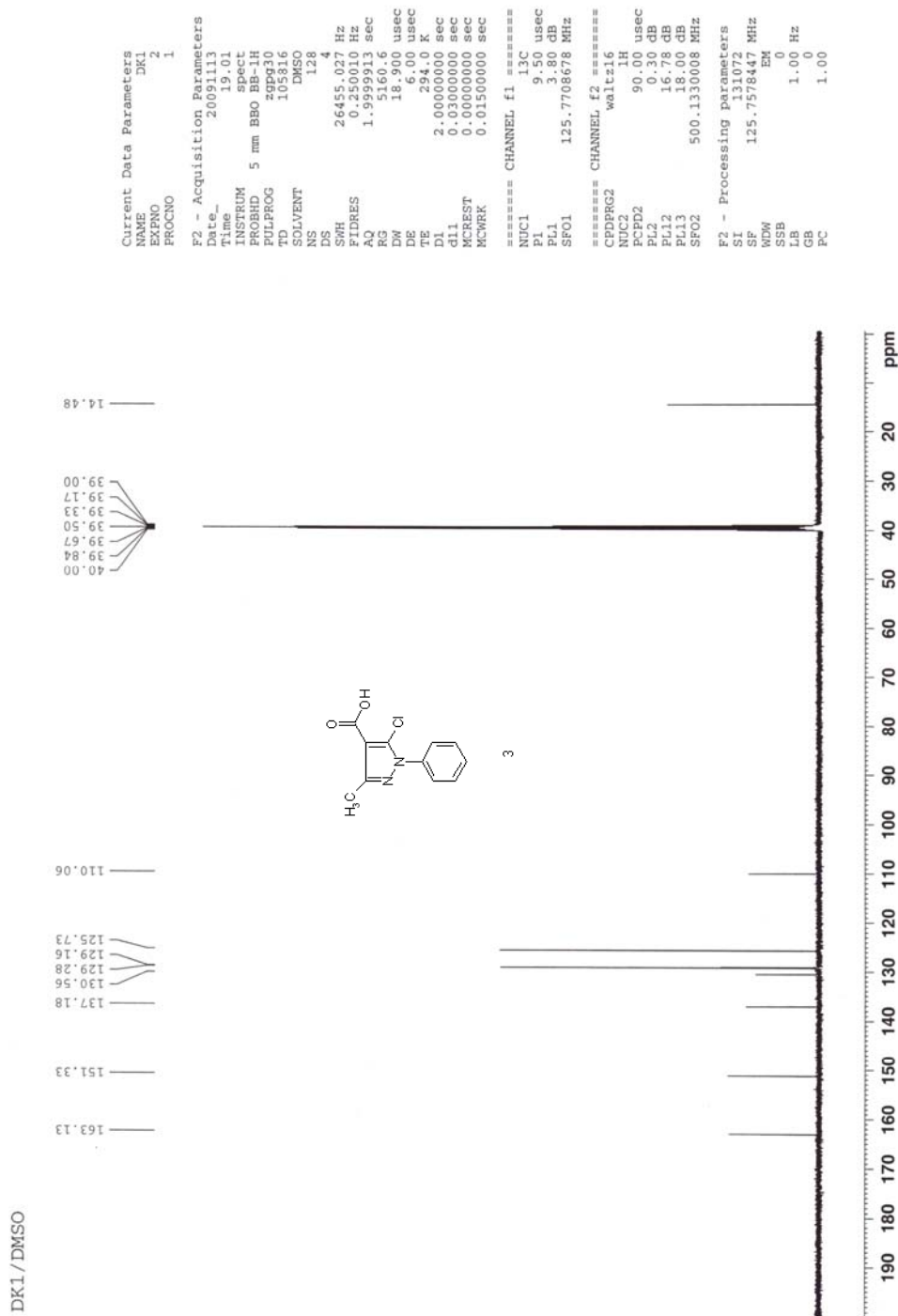


Tafel 2.1

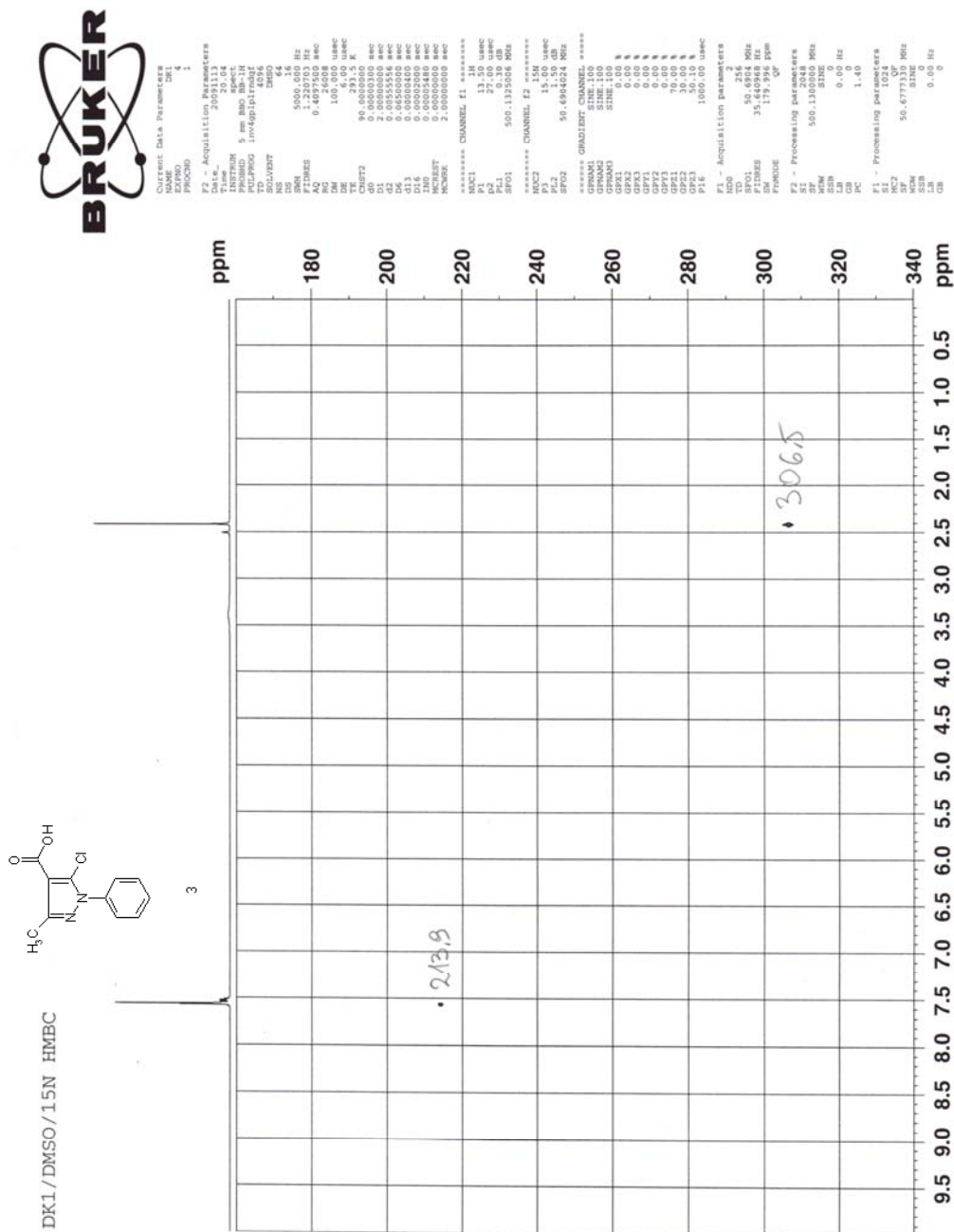
DK1/DMSO



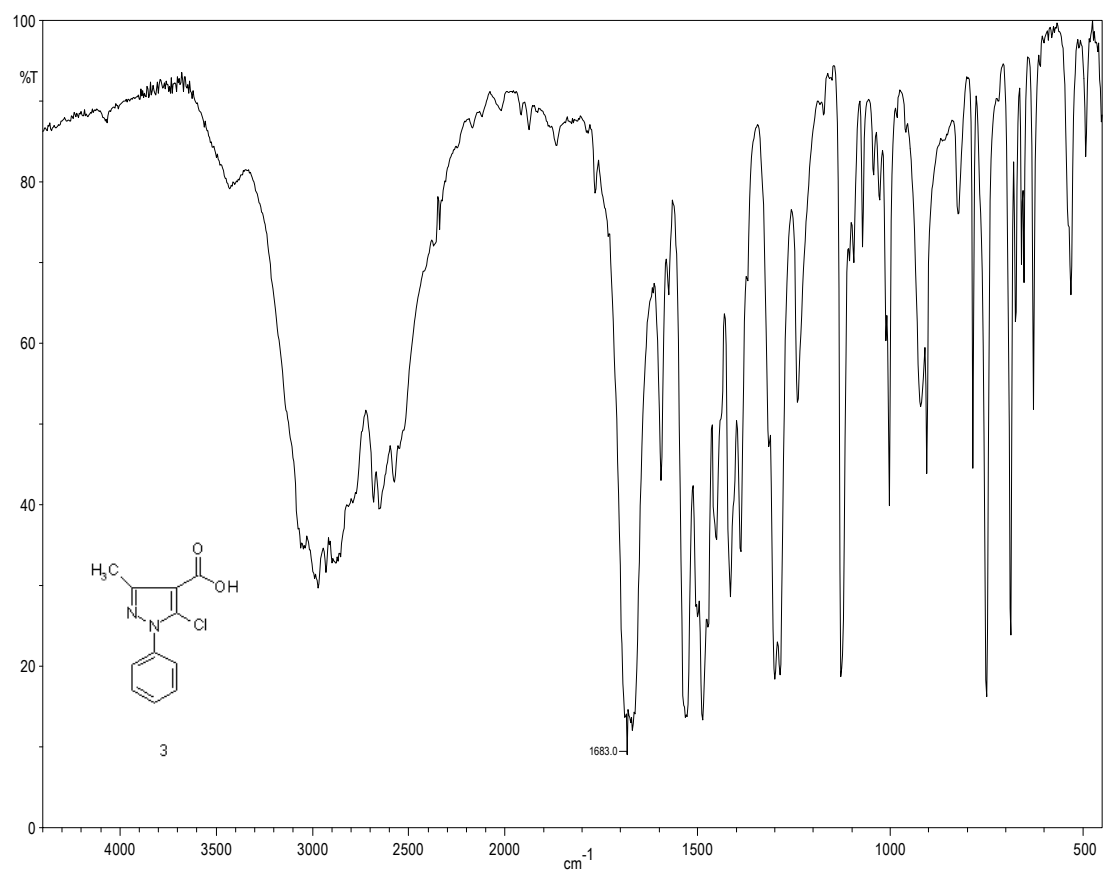
Tafel 2.2



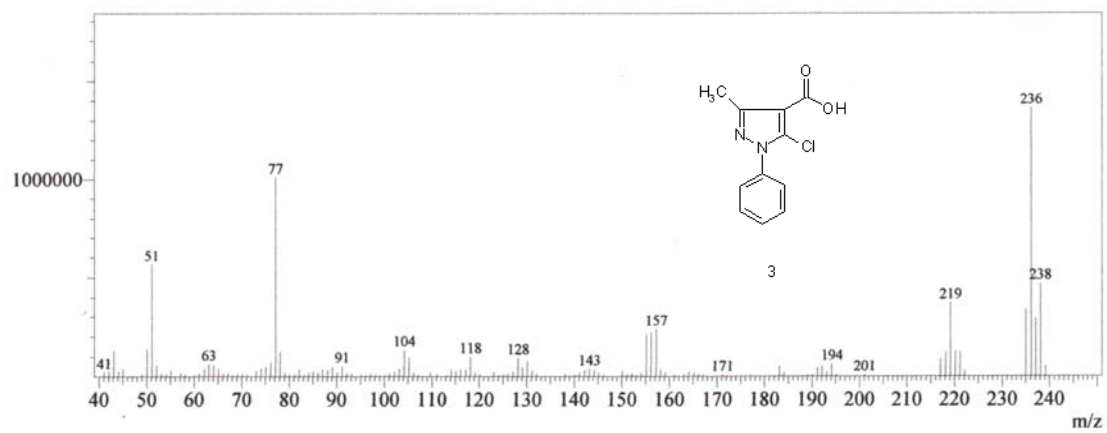
Tafel 2.3



Tafel 2.4

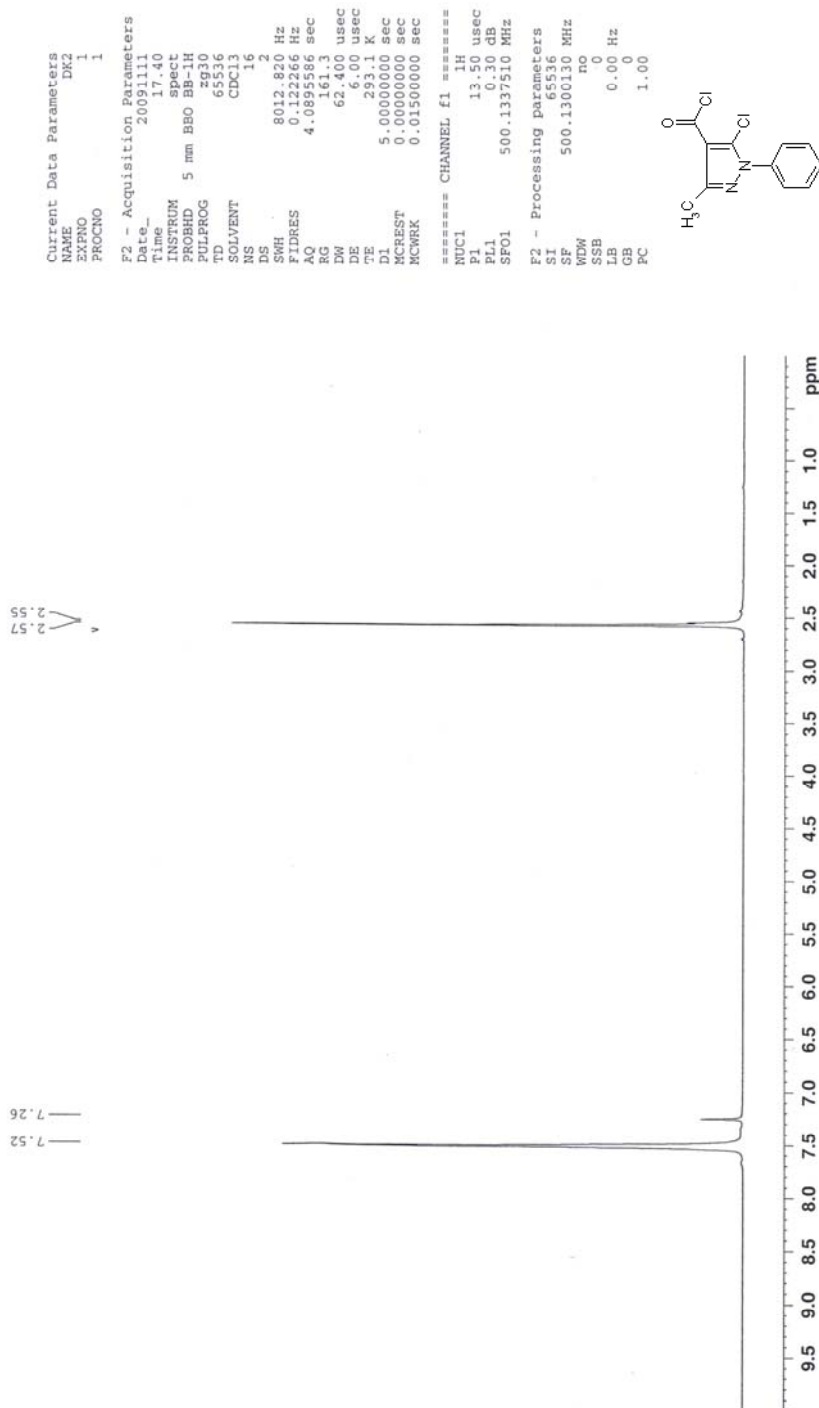


Tafel 2.5



Tafel 3.1

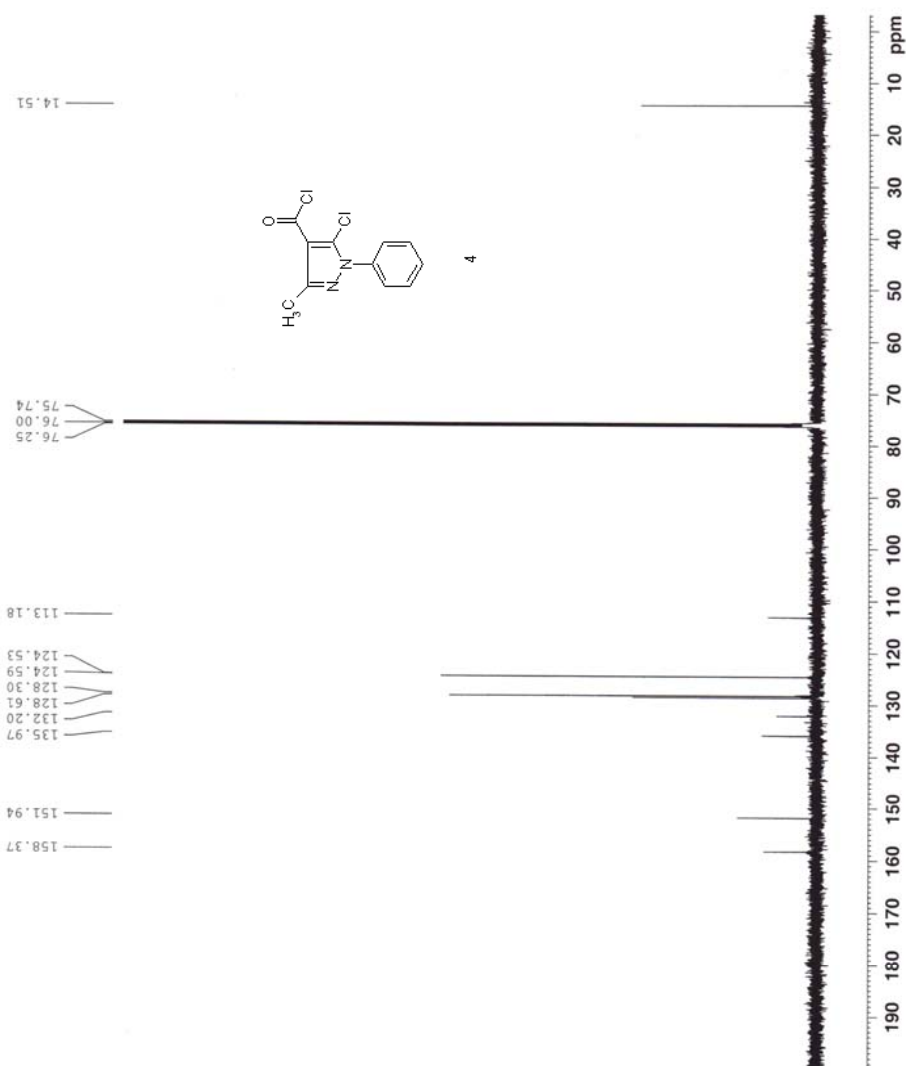
DK2/CDC13/Sr. chlorid



4

Tafel 3.2

DK2/CDCl3/Sr. chlorid



Current Data Parameters
NAME DK2
EXPNO 2
PROCNO 1

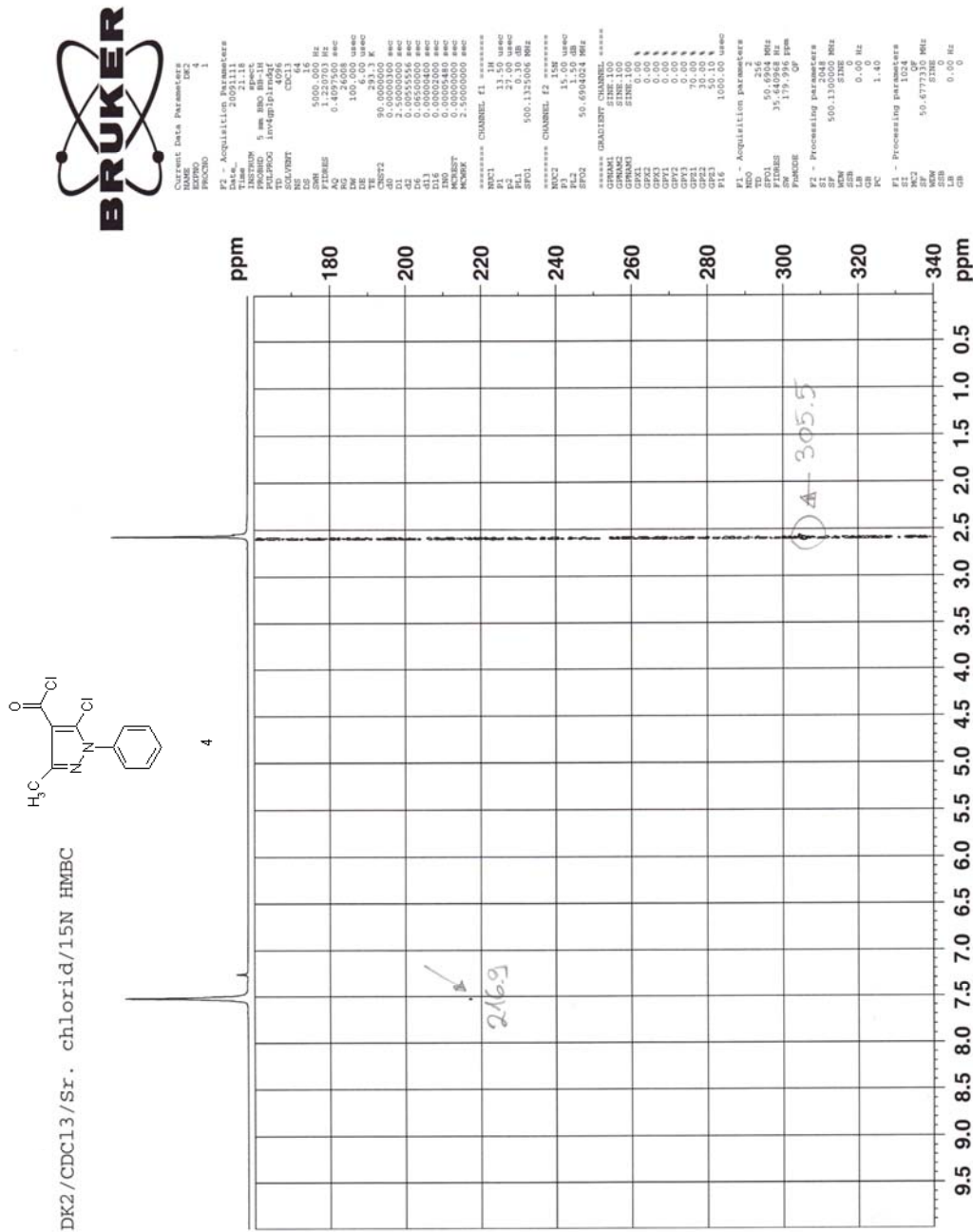
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091111
Time 17.47
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 105816
SOLVENT CDCl3
NS 160
DS 4
SWH 26455.027 Hz
FIDRES 0.250010 Hz
AQ 1.9999913 sec
RG 4096
DW 18.900 usec
DE 6.00 usec
TE 294.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRR 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
PL1 9.50 usec
PL2 3.80 dB
SFO1 125.7707421 MHz

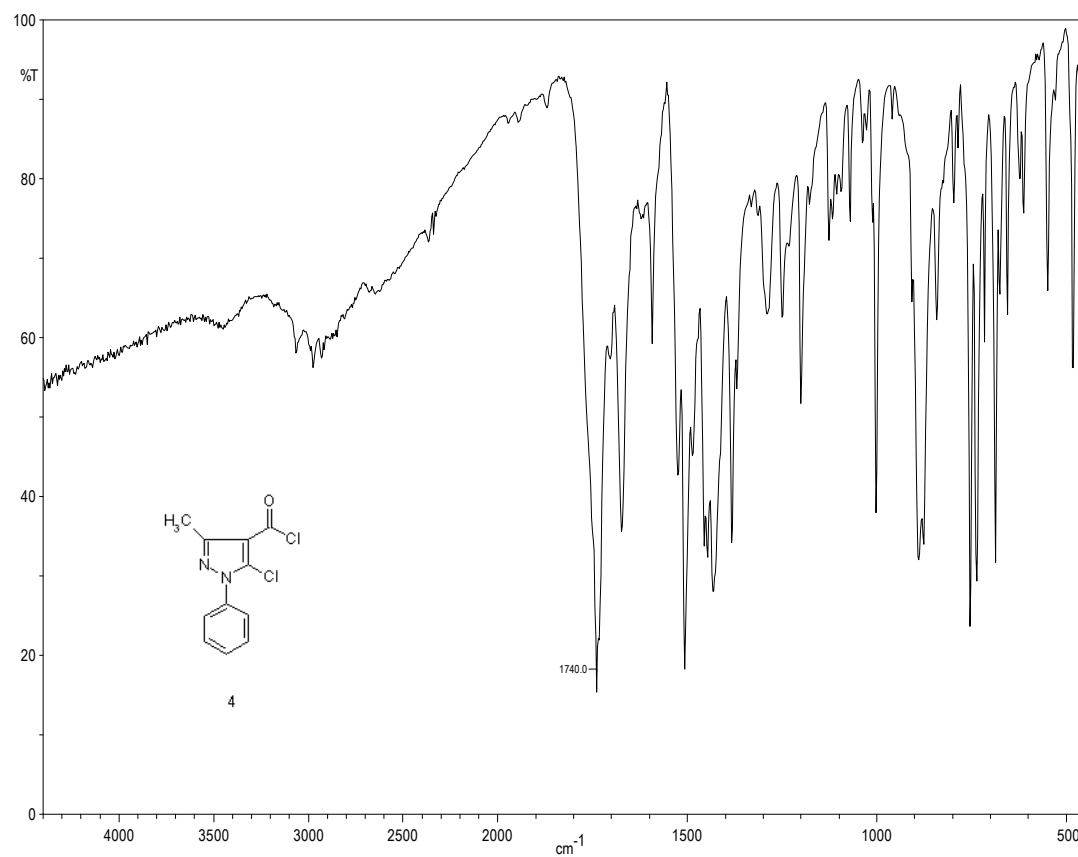
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PL2 90.00 usec
PL3 0.30 dB
PL12 16.78 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 500.1330008 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 125.7579216 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.40

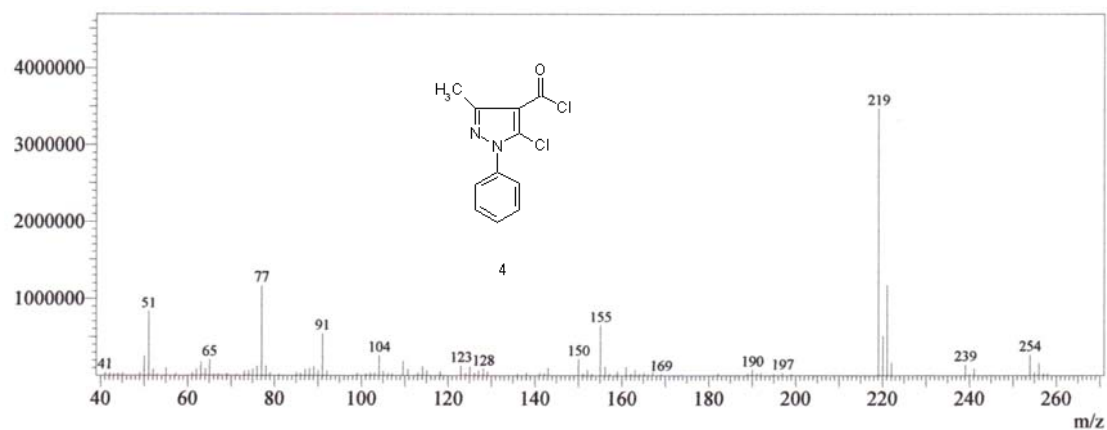
Tafel 3.3



Tafel 3.4

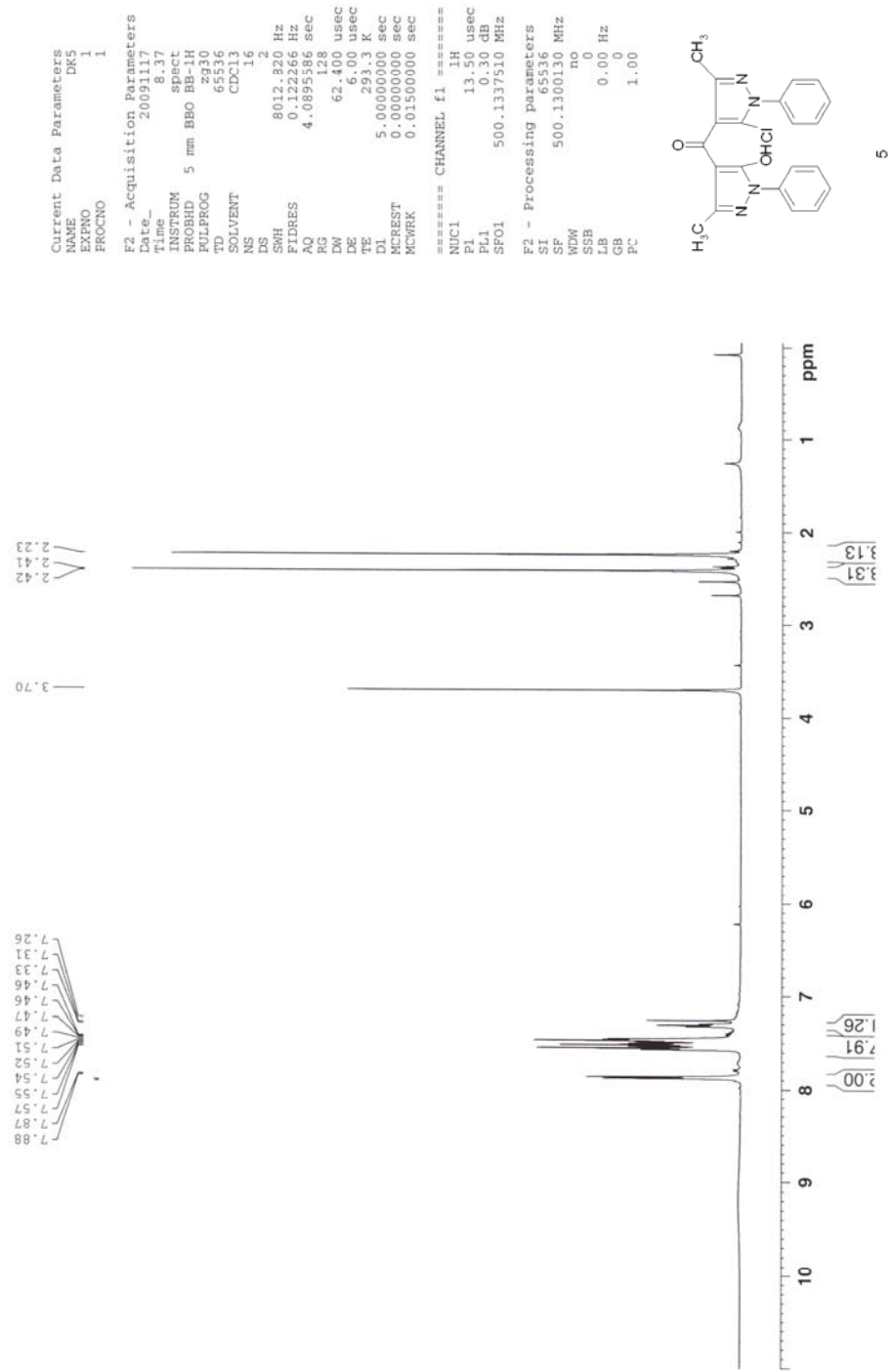


Tafel 3.5

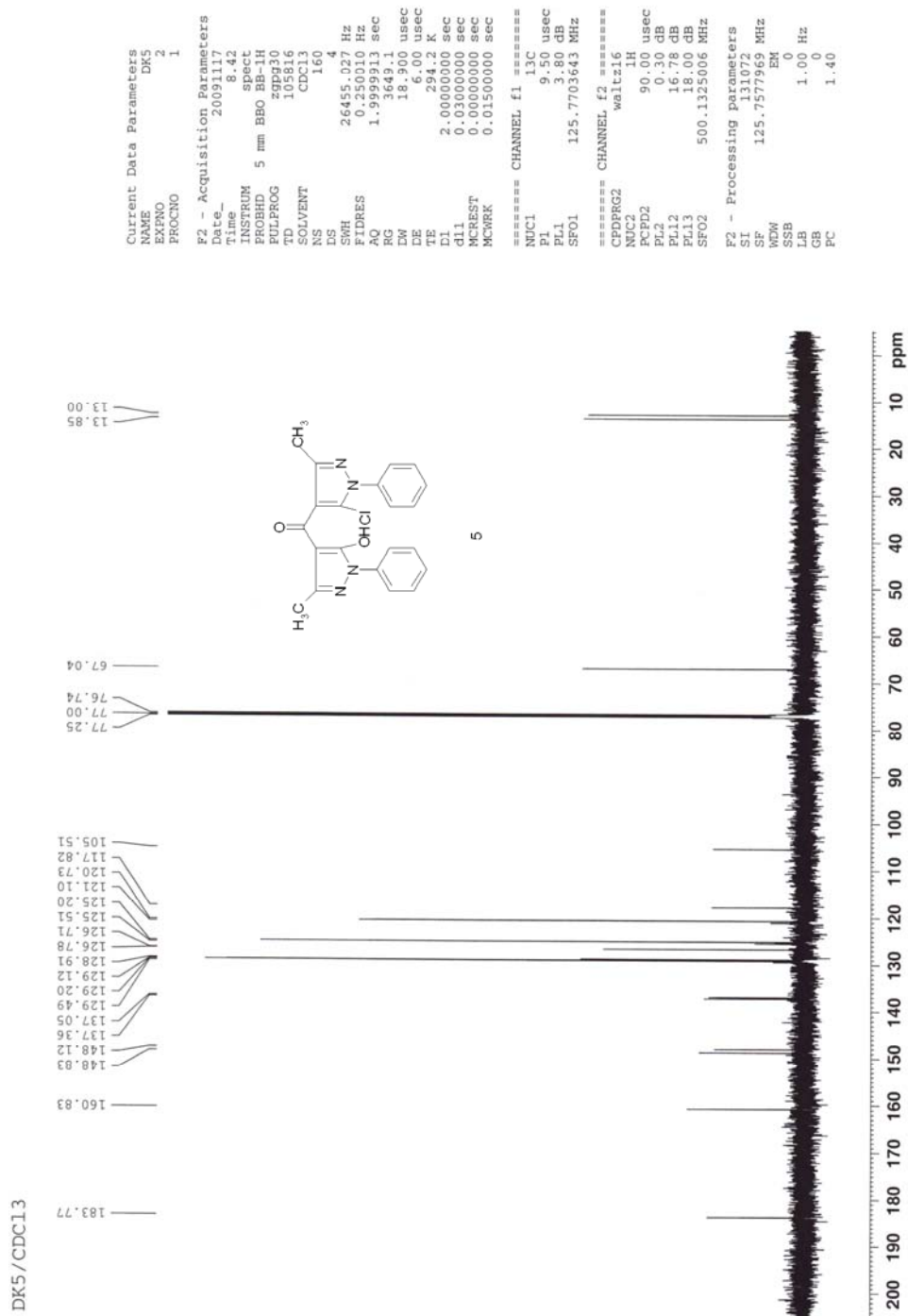


Tafel 4.1

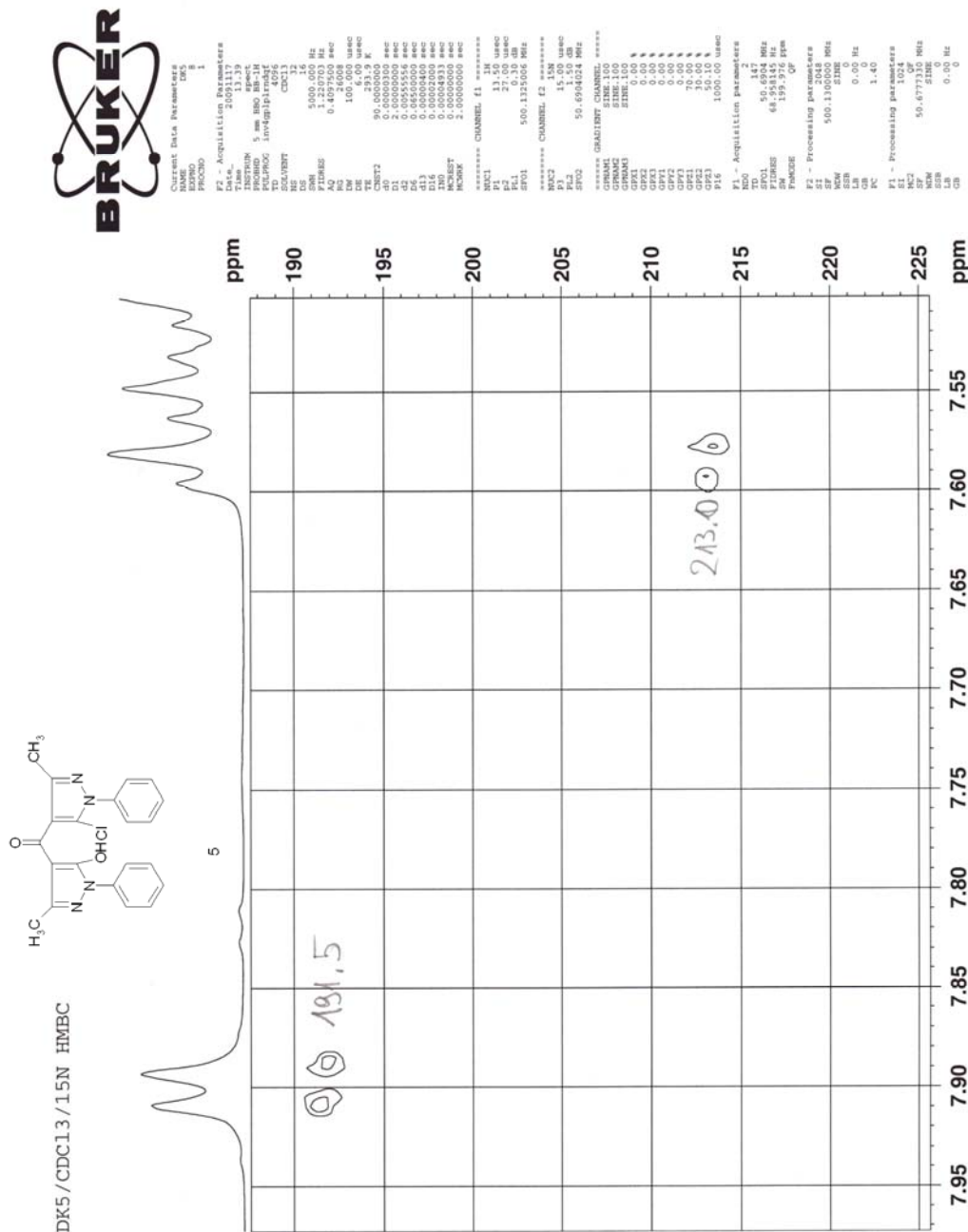
DK5/CDC13



Tafel 4.2

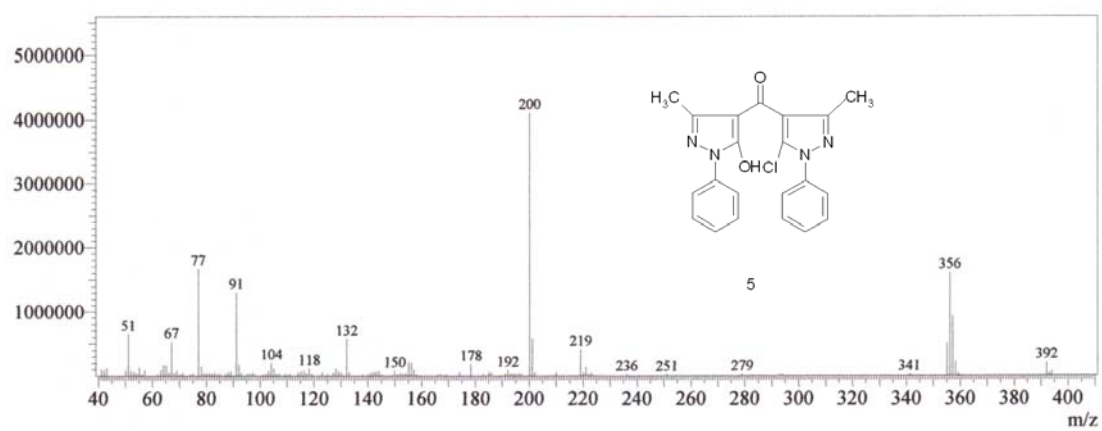


Tafel 4.3a

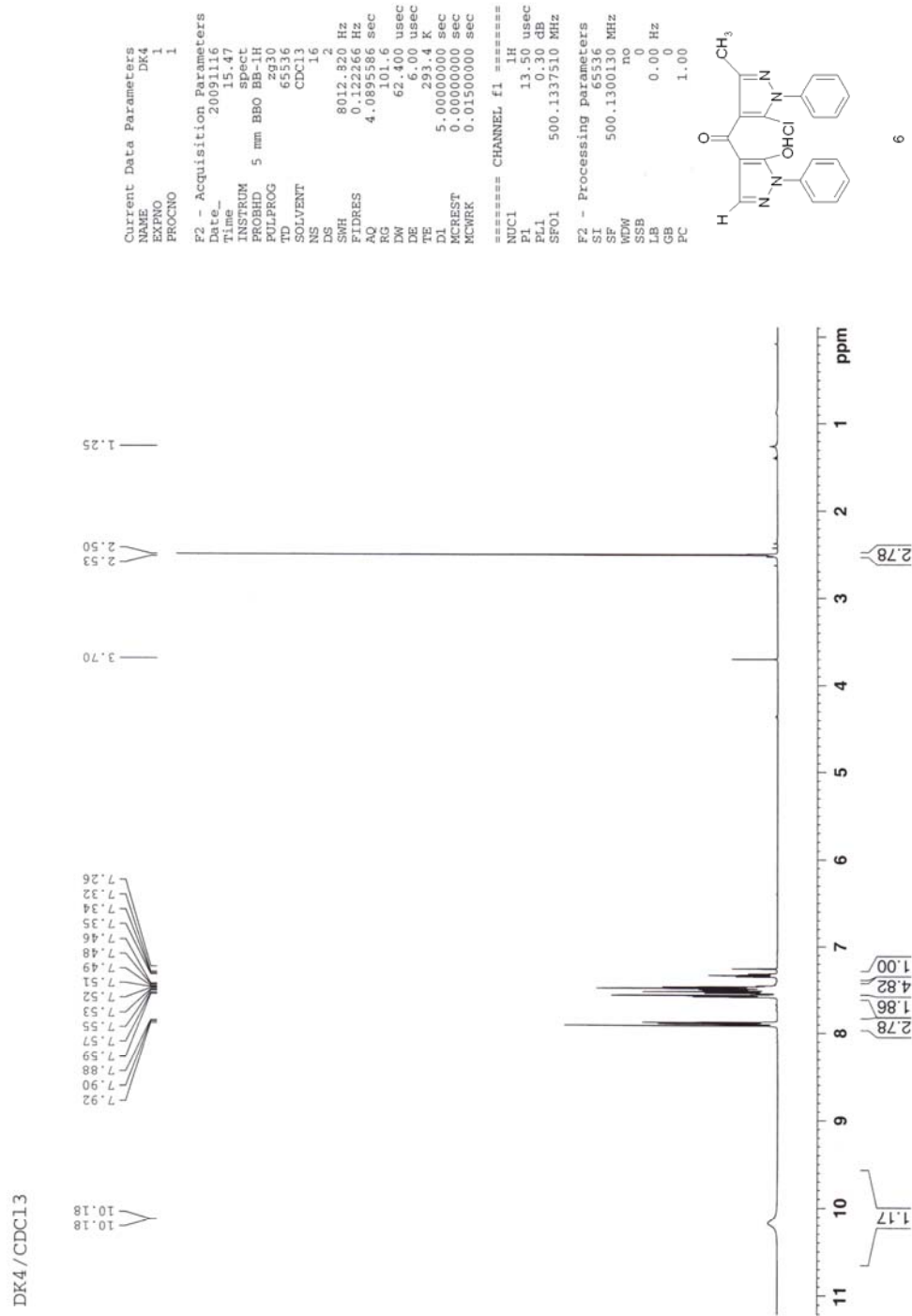




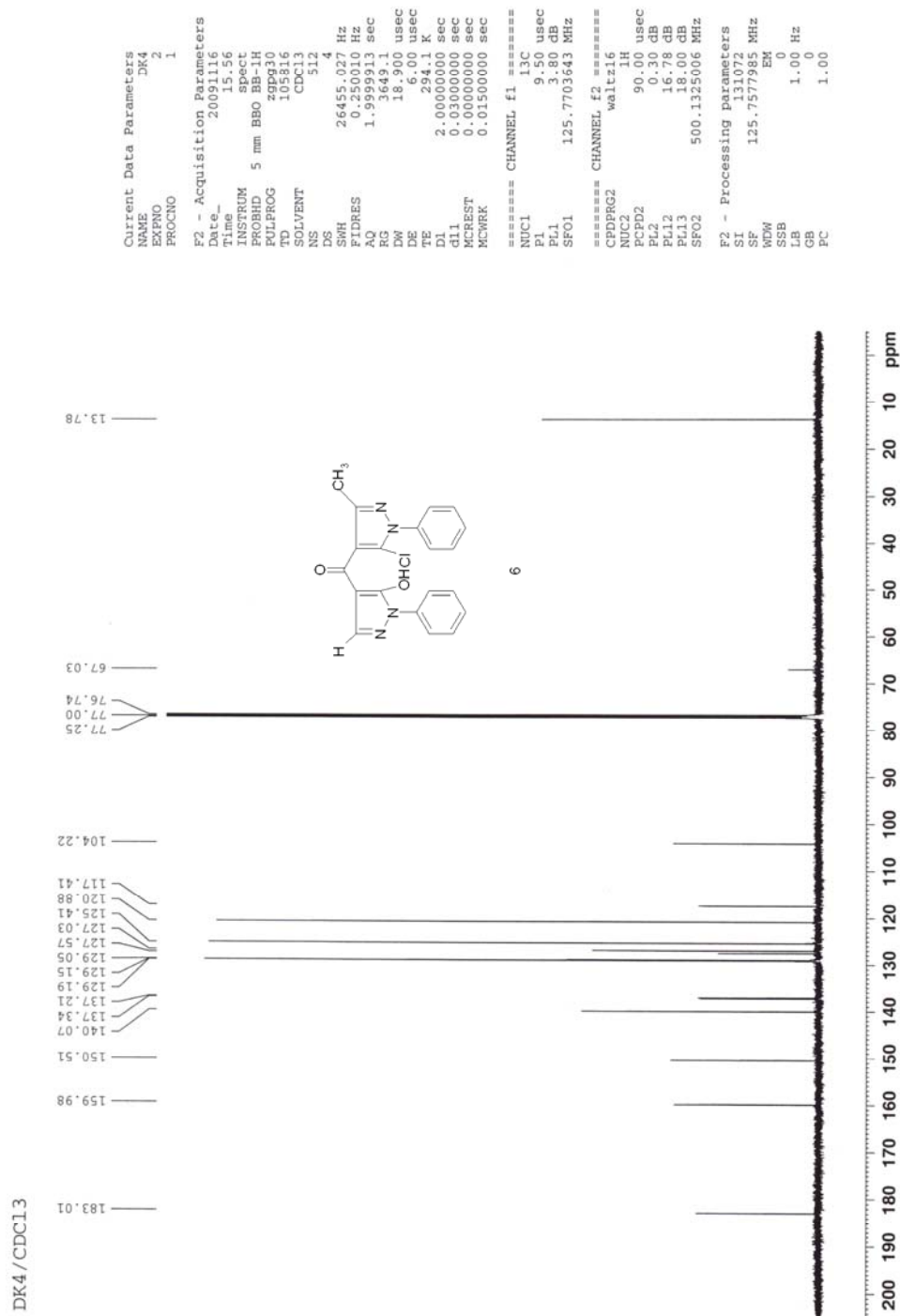
Tafel 4.4



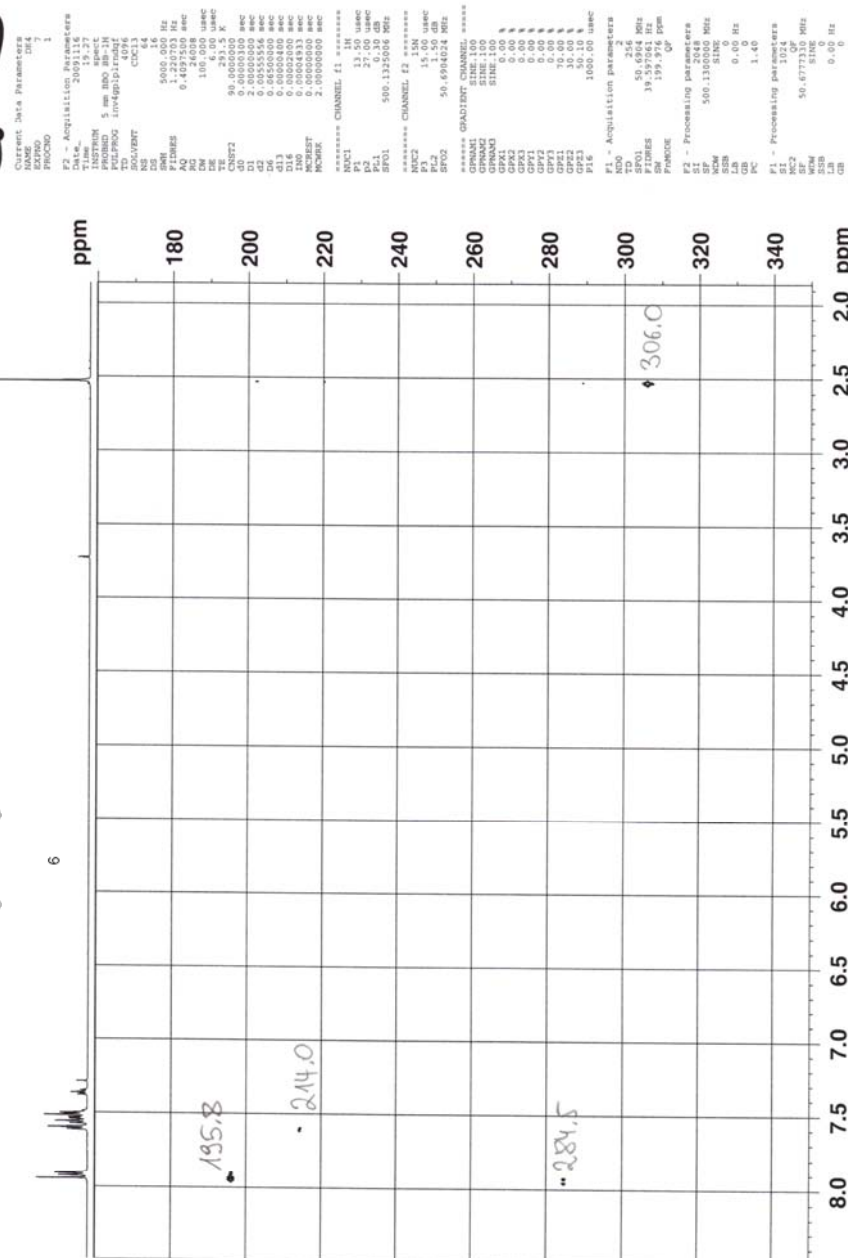
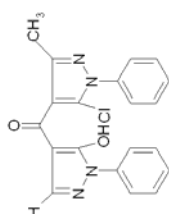
Tafel 5.1



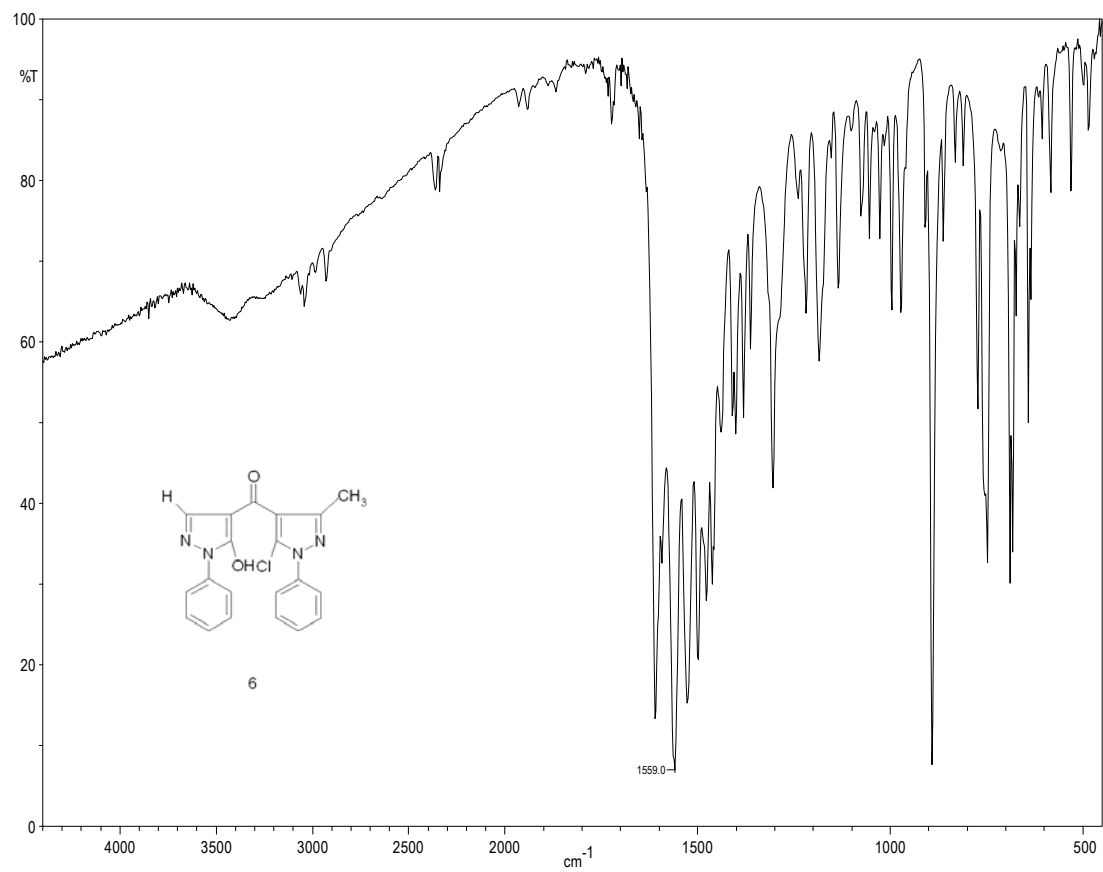
Tafel 5.2



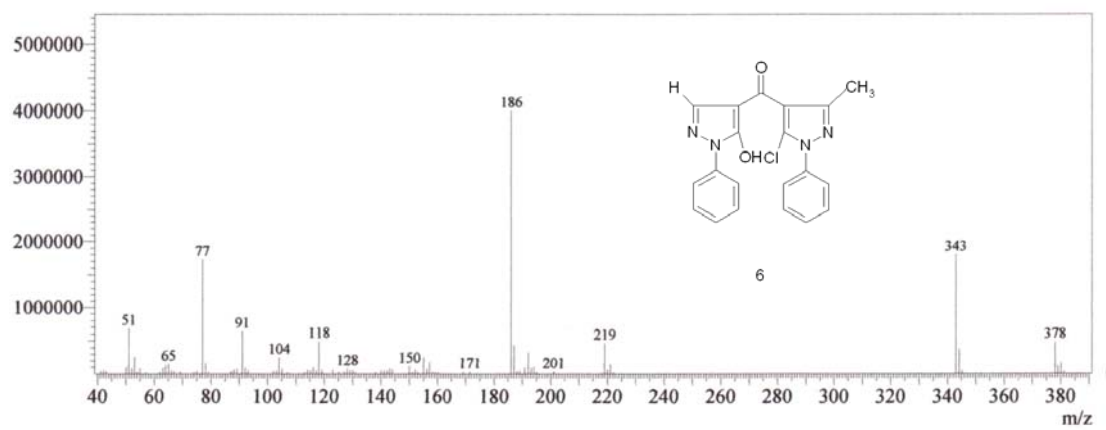
DK4/CDC13/15N HMBC



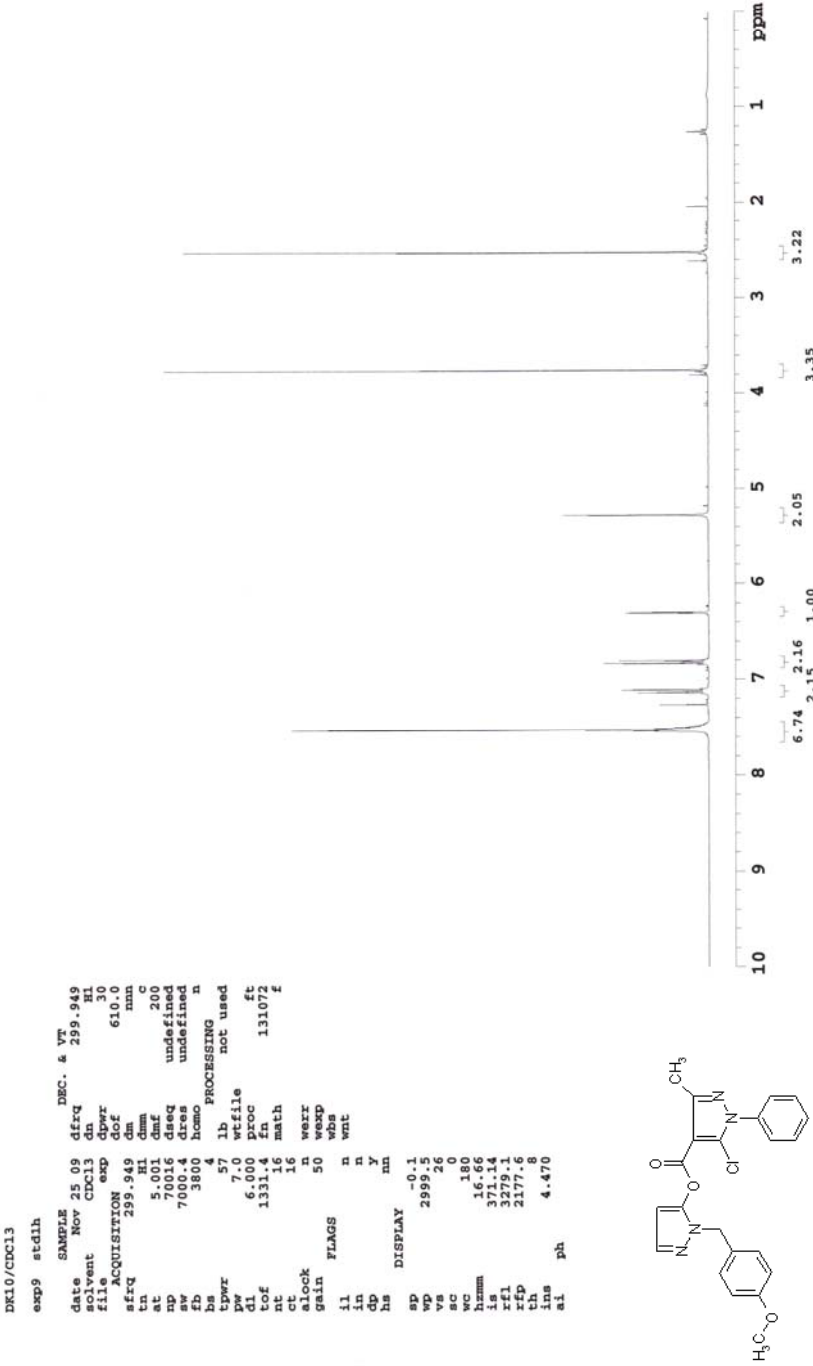
Tafel 5.4



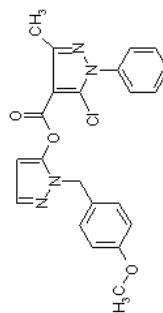
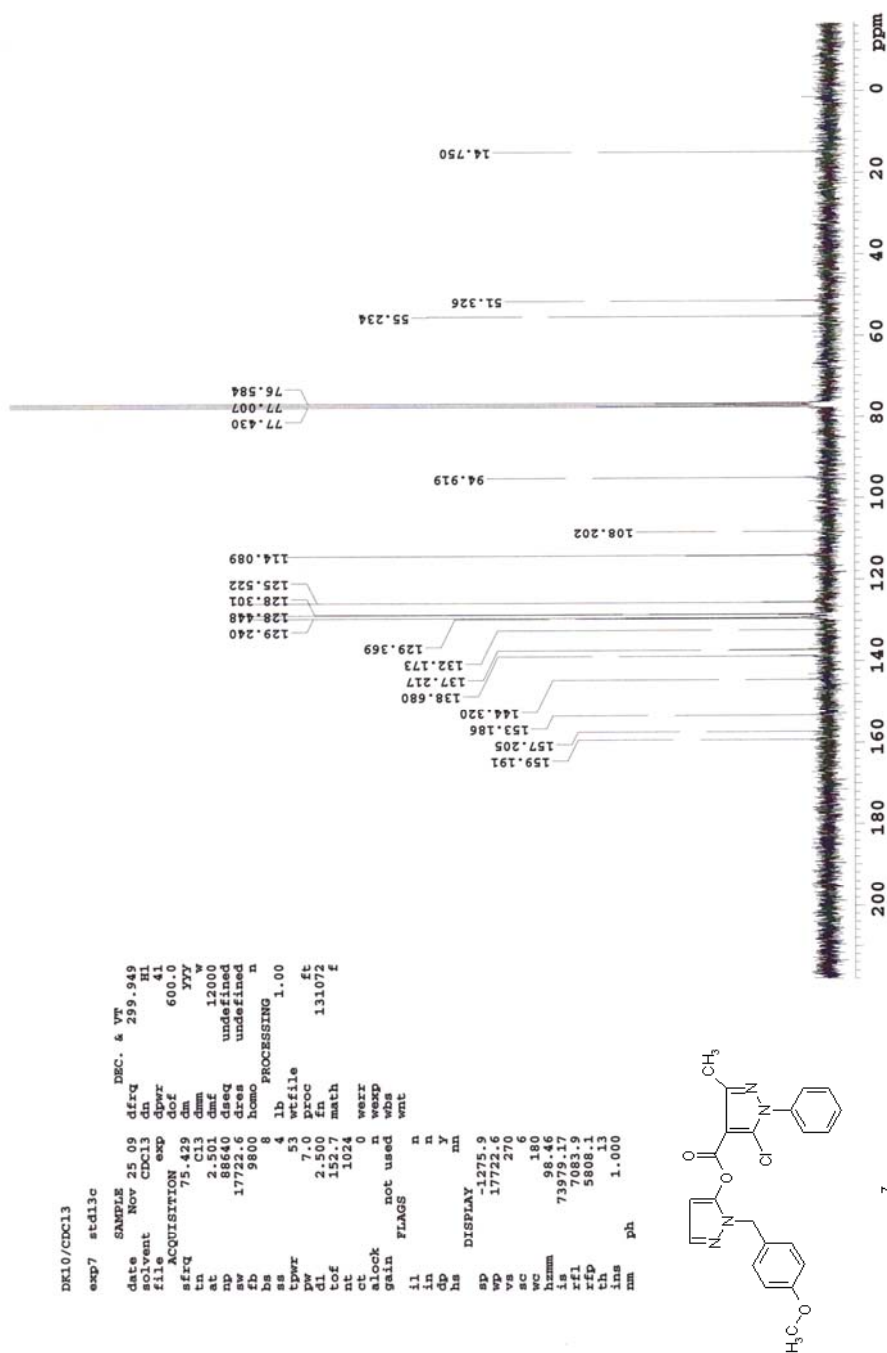
Tafel 5.5



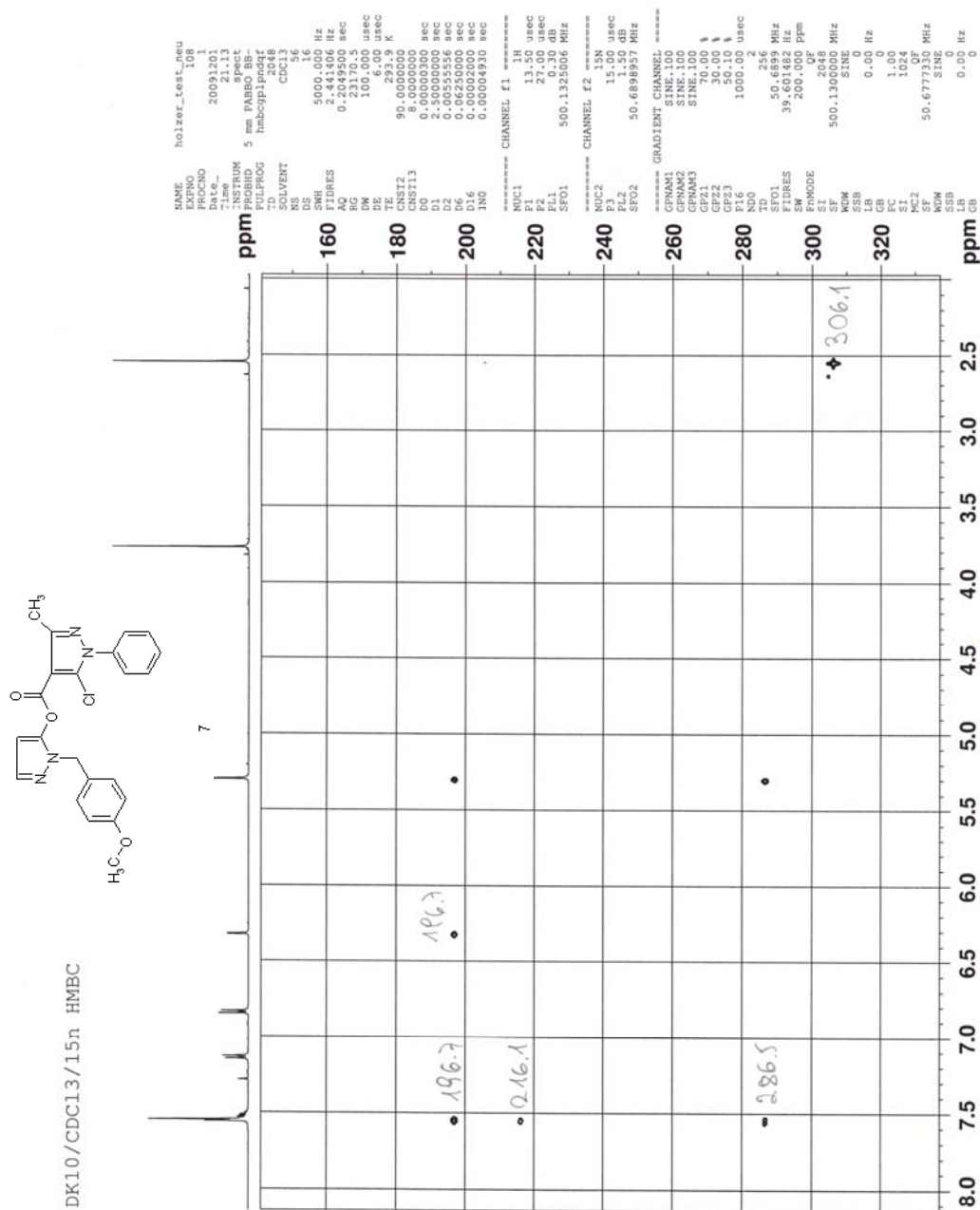
Tafel 6.1



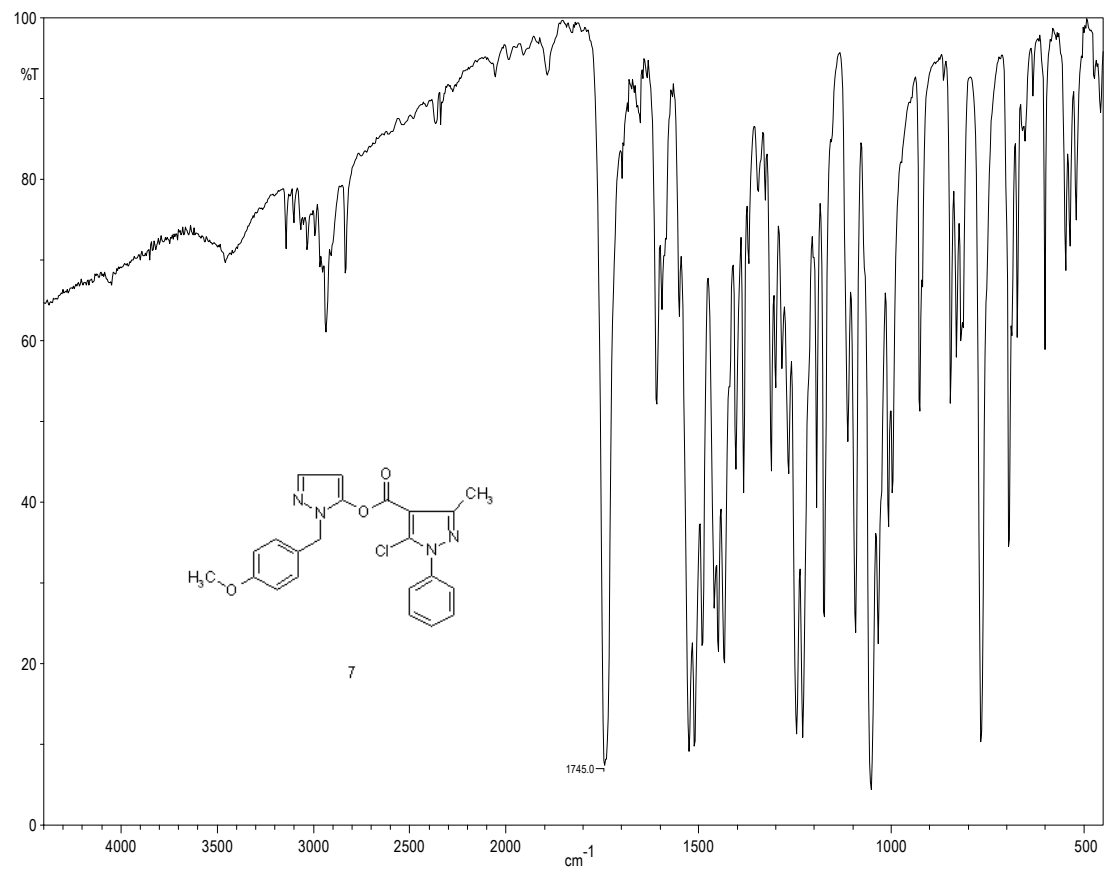
7



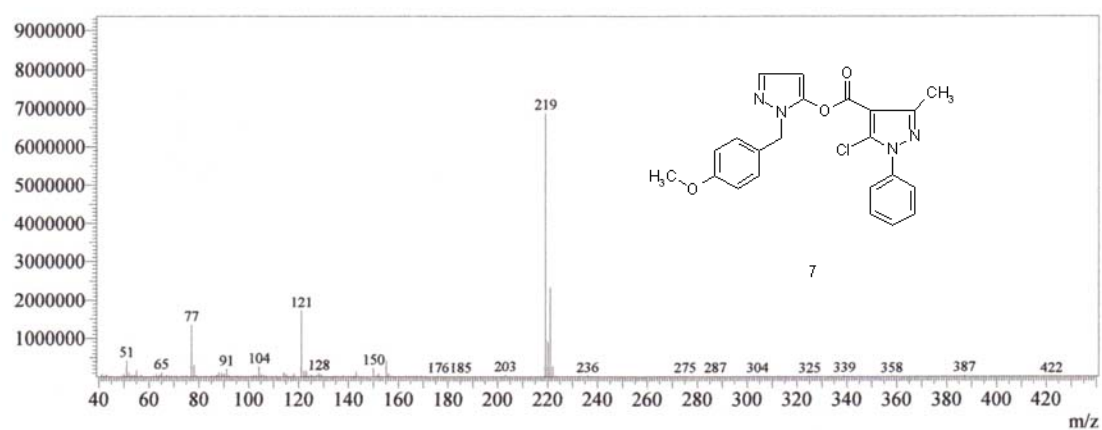
Tafel 6.3



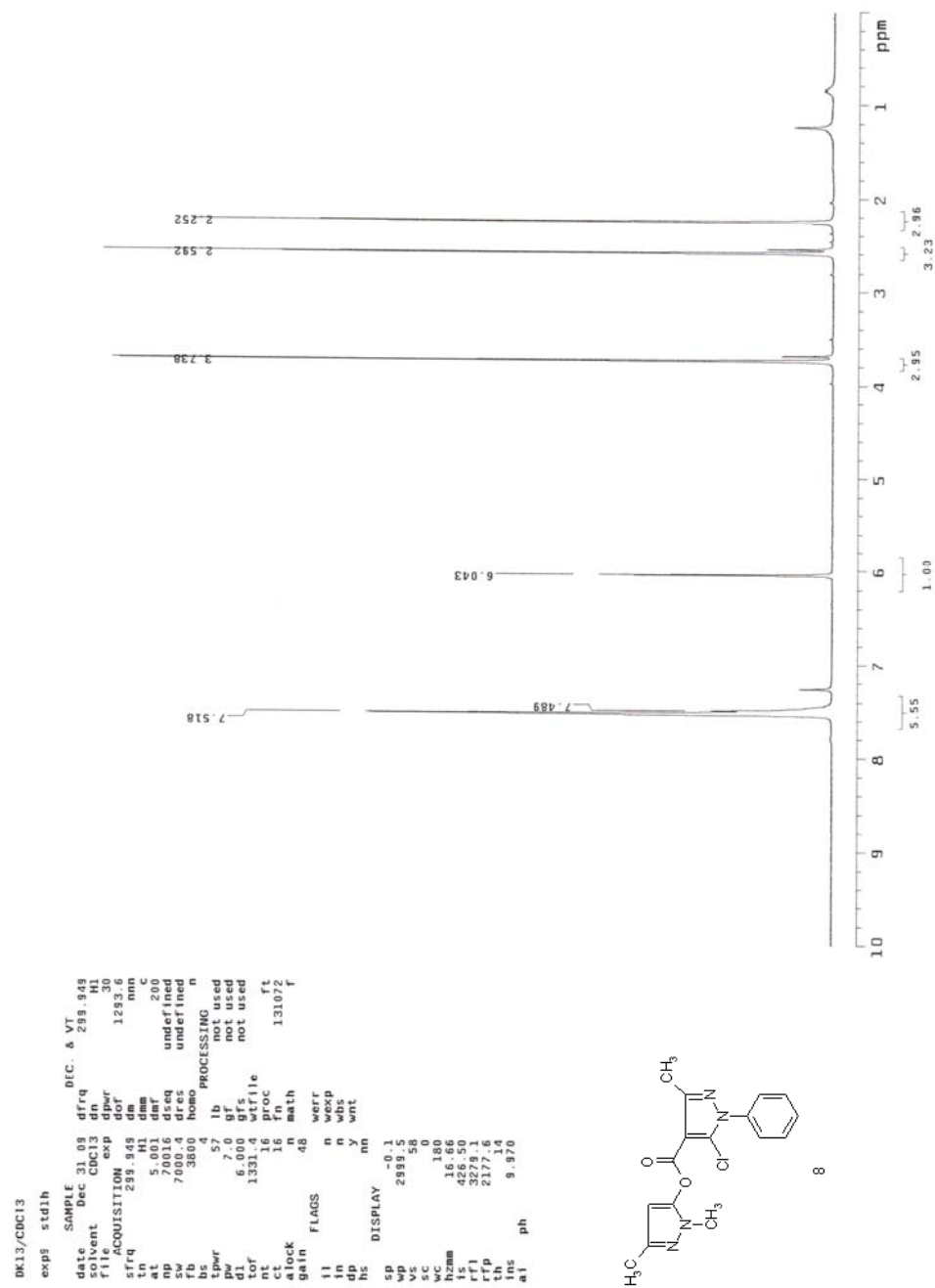
Tafel 6.4



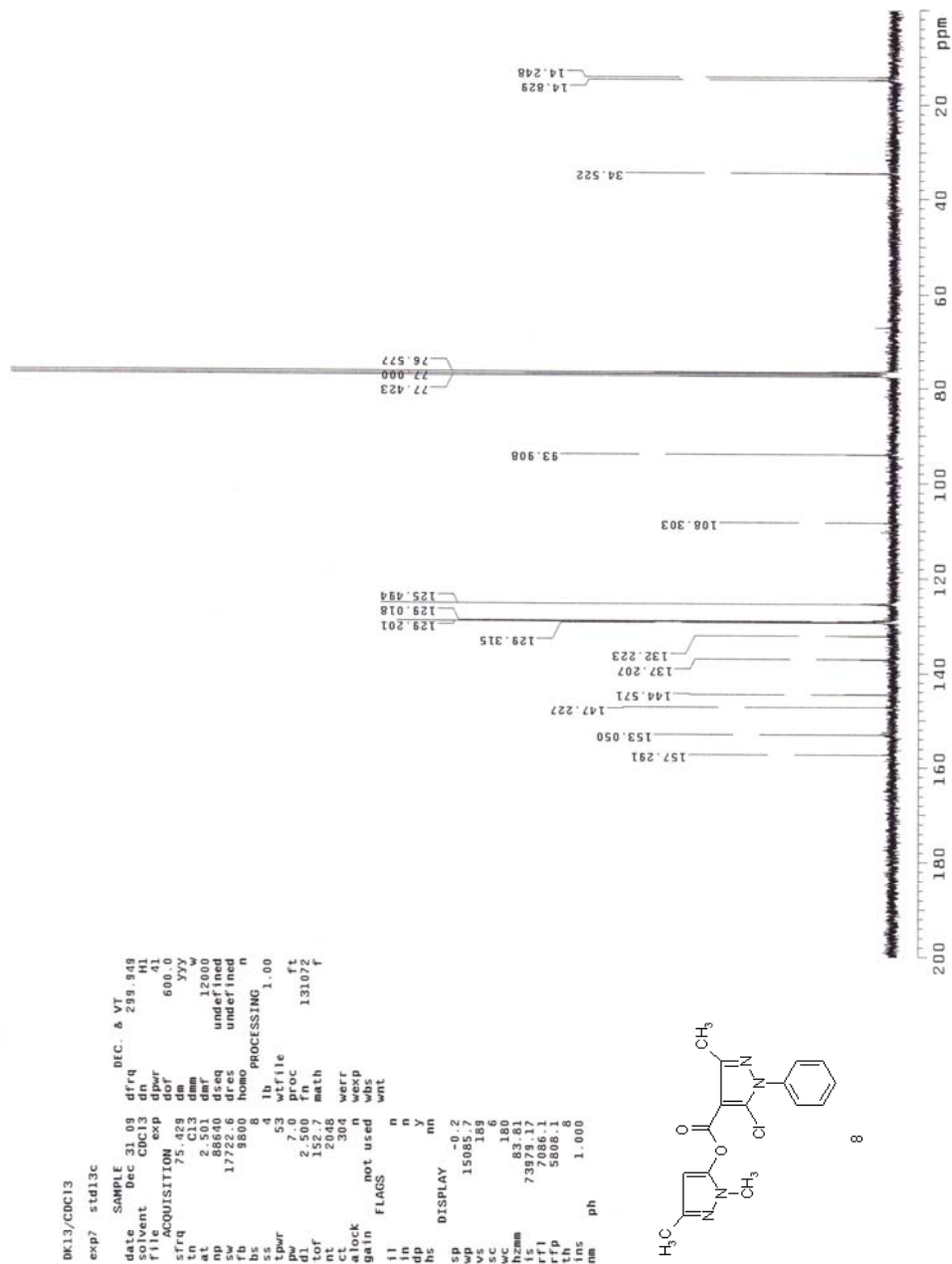
Tafel 6.5



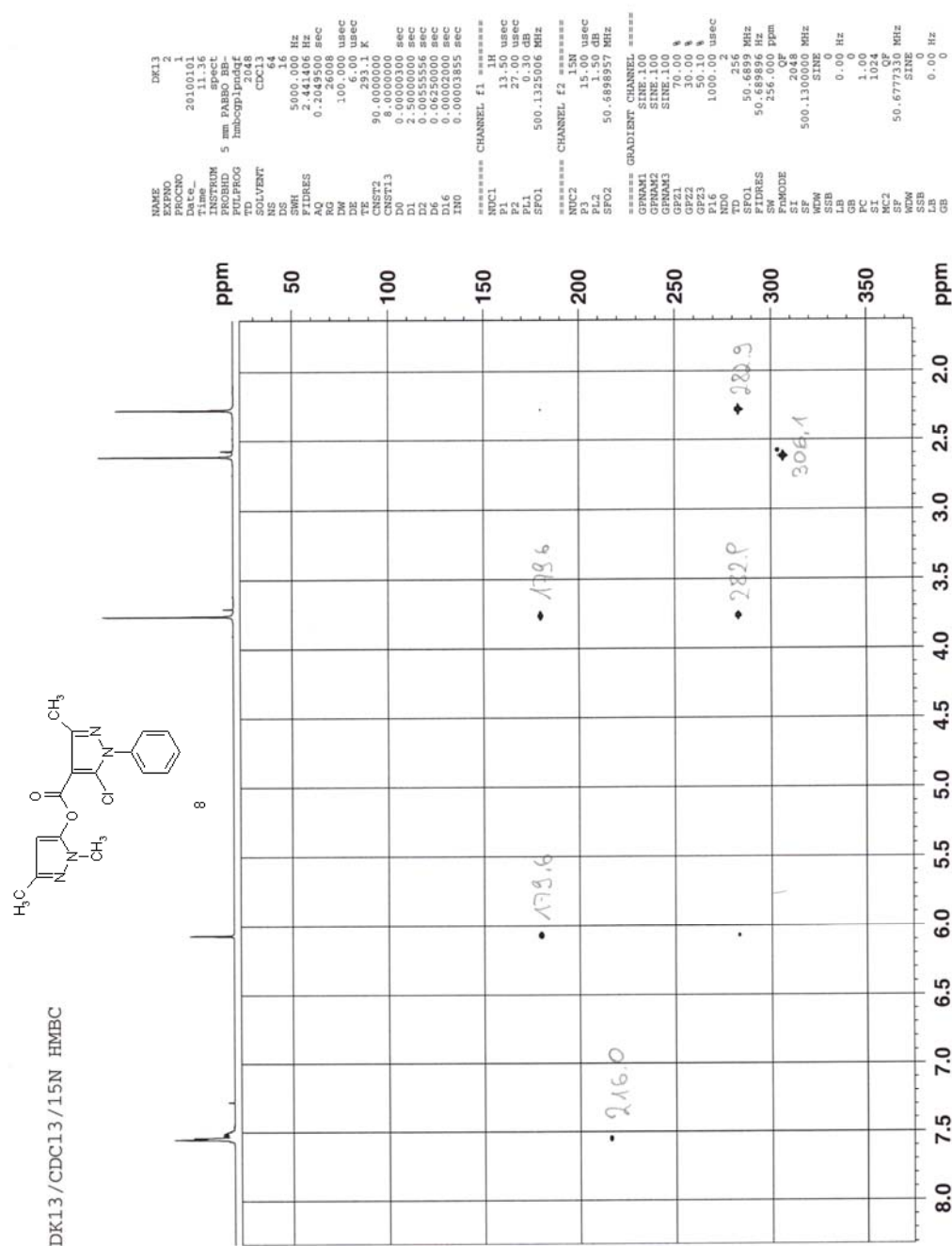
Tafel 7.1



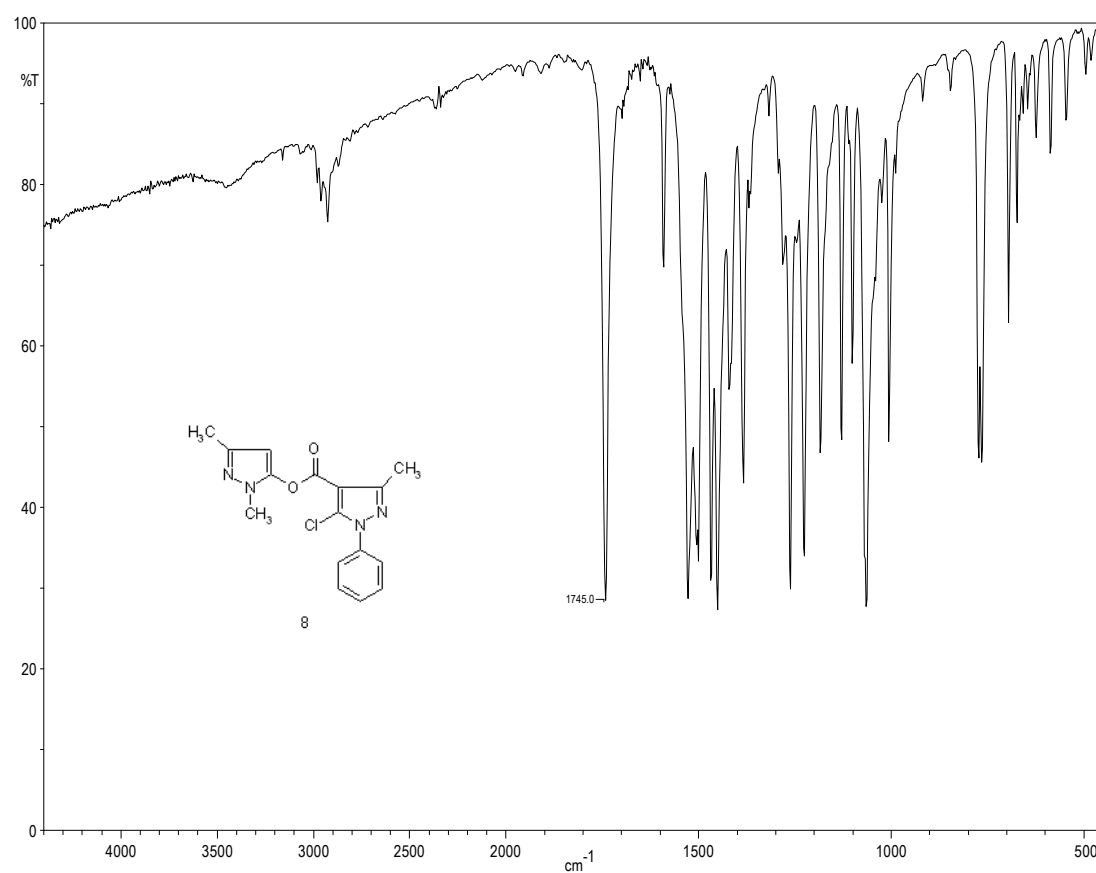
Tafel 7.2



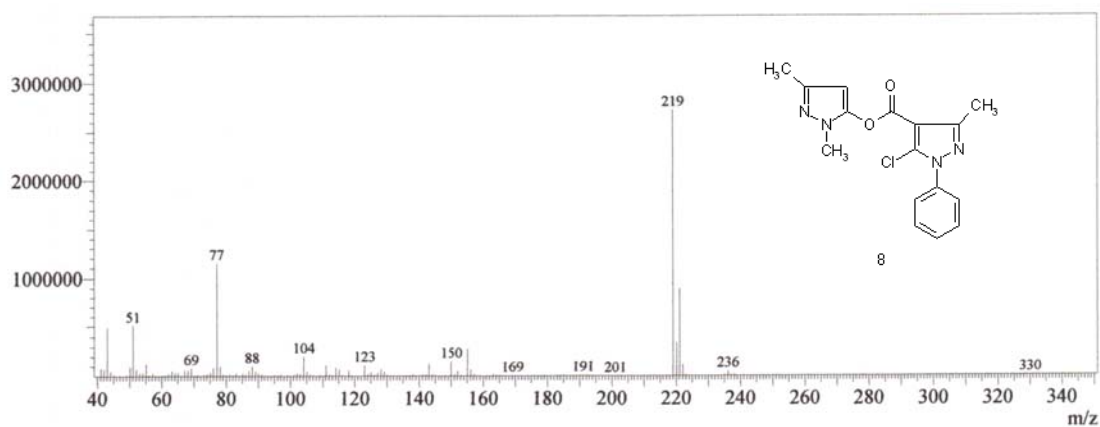
Tafel 7.3



Tafel 7.4

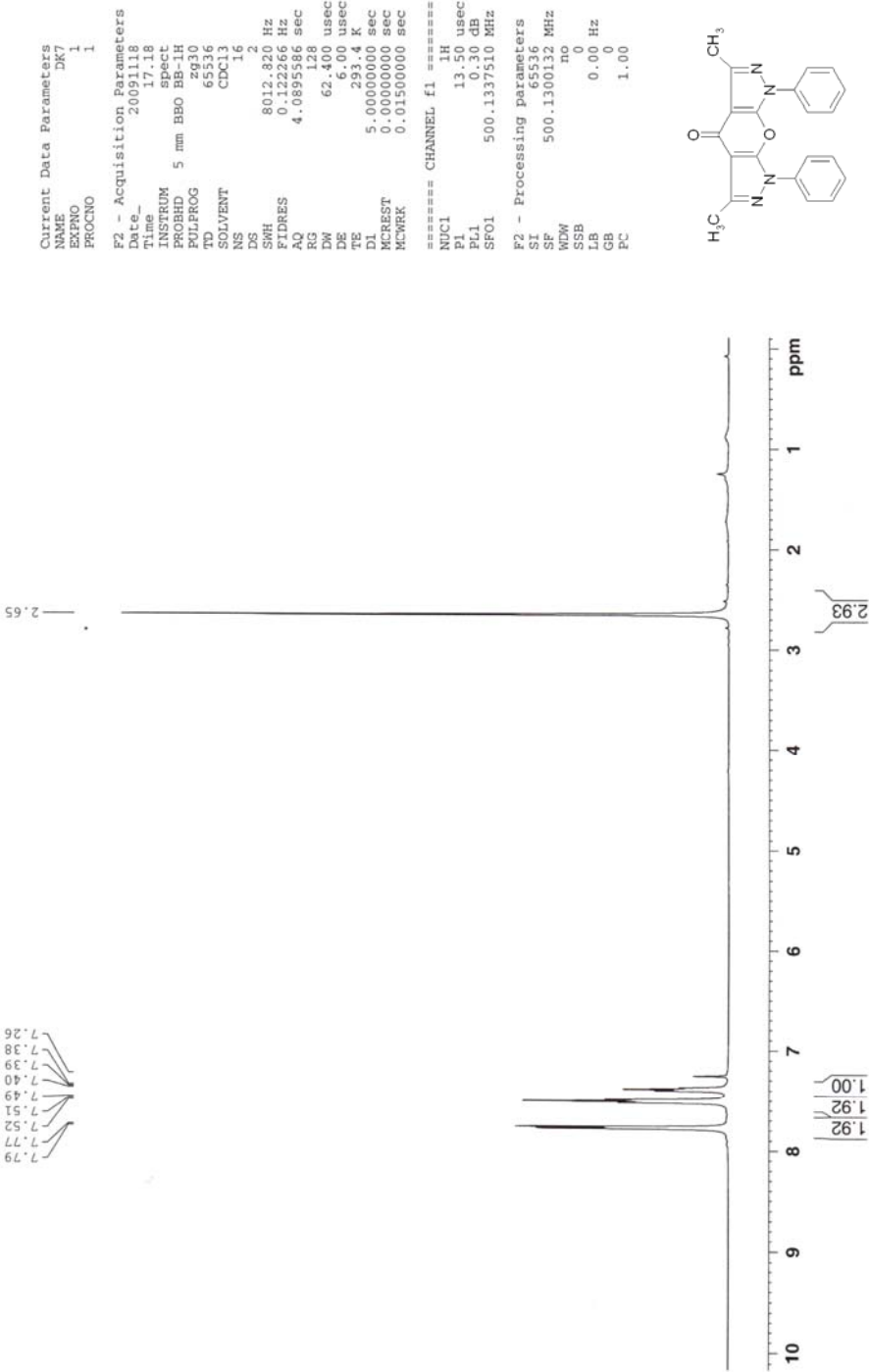


Tafel 7.5

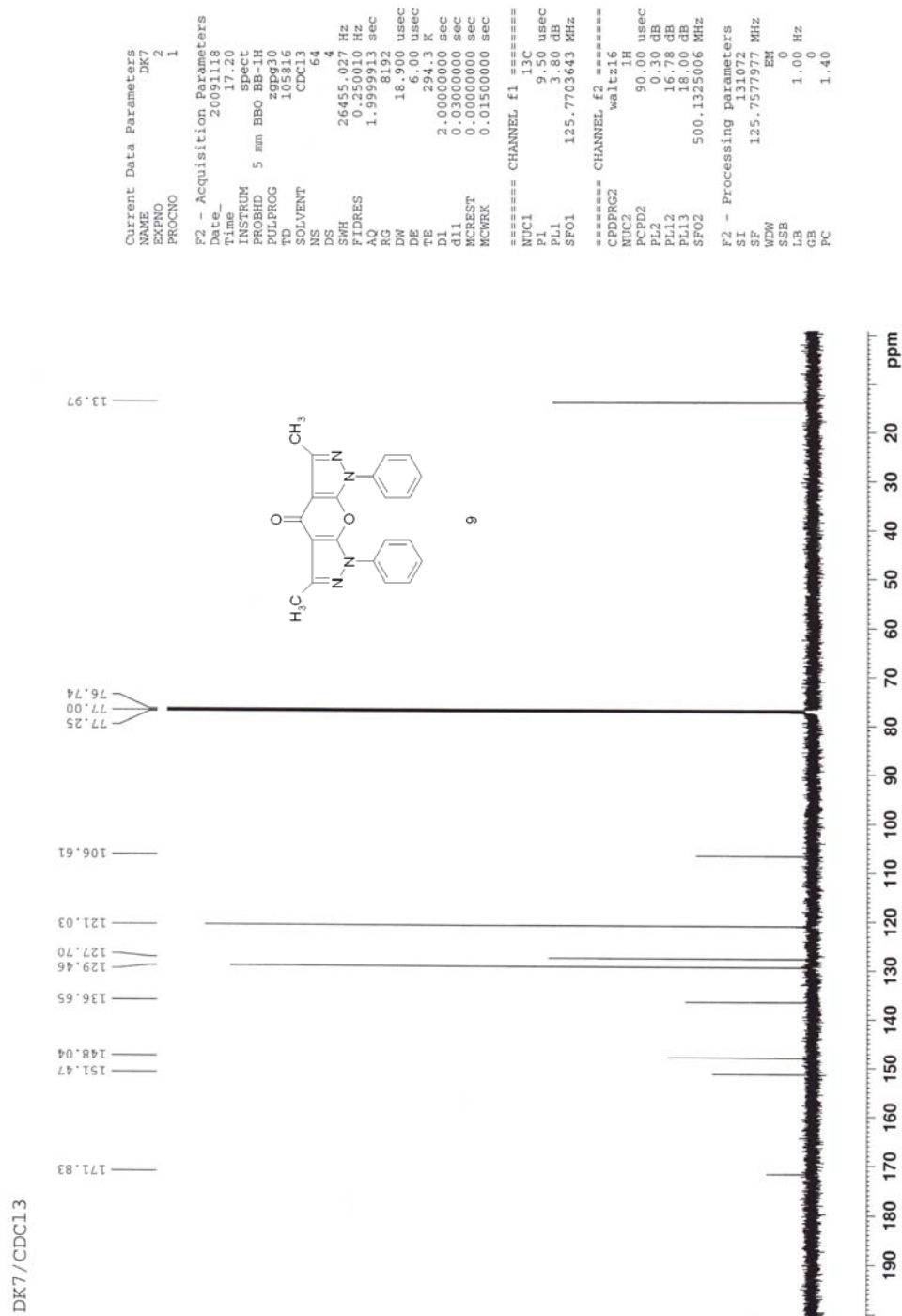


Tafel 8.1

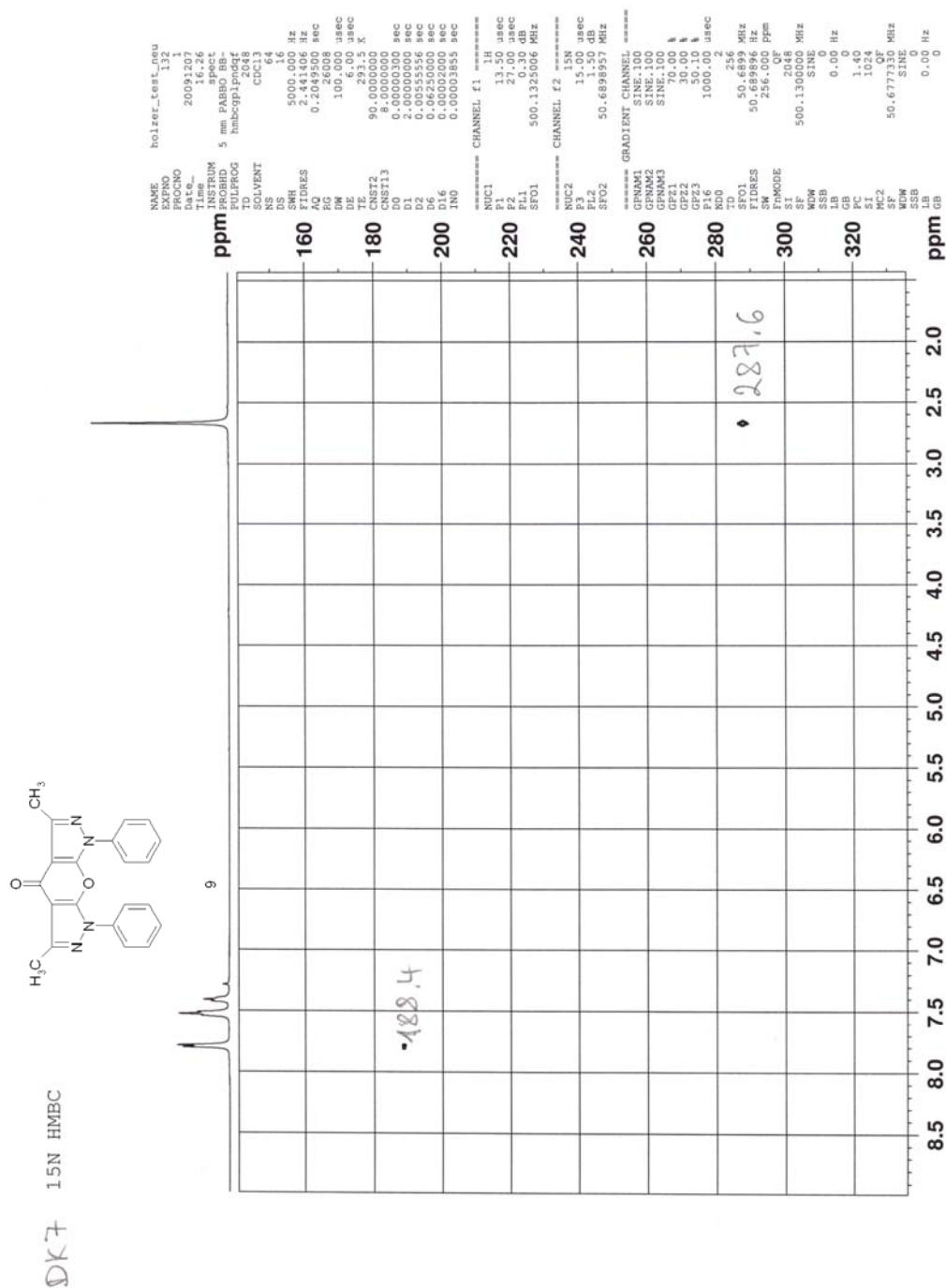
DK7 / CDCl3



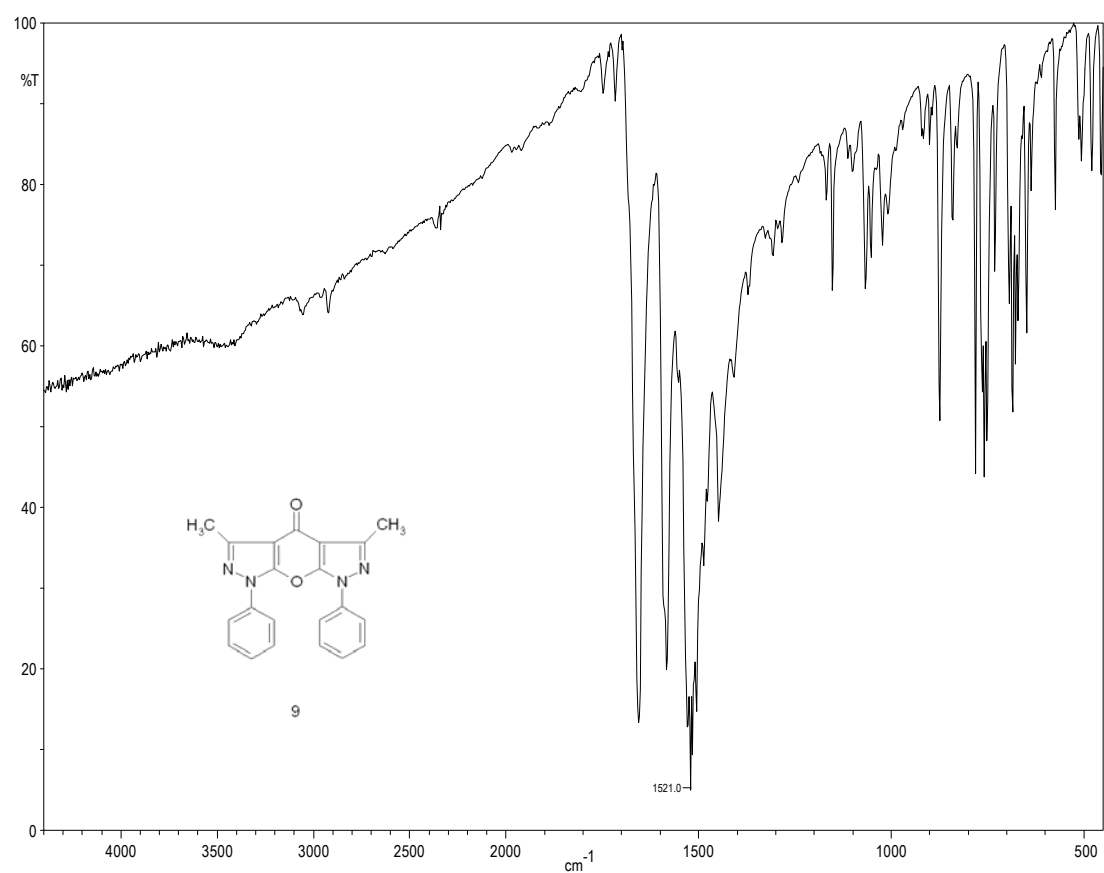
Tafel 8.2



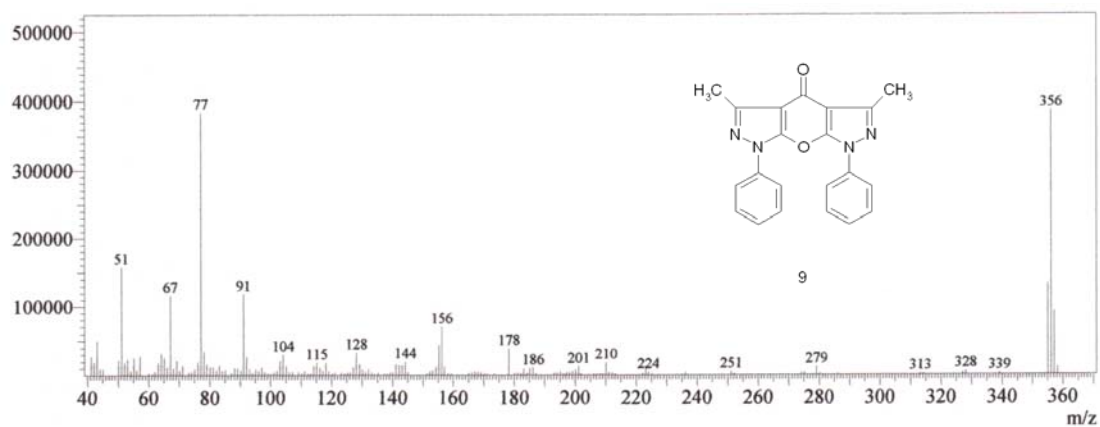
Tafel 8.3



Tafel 8.4

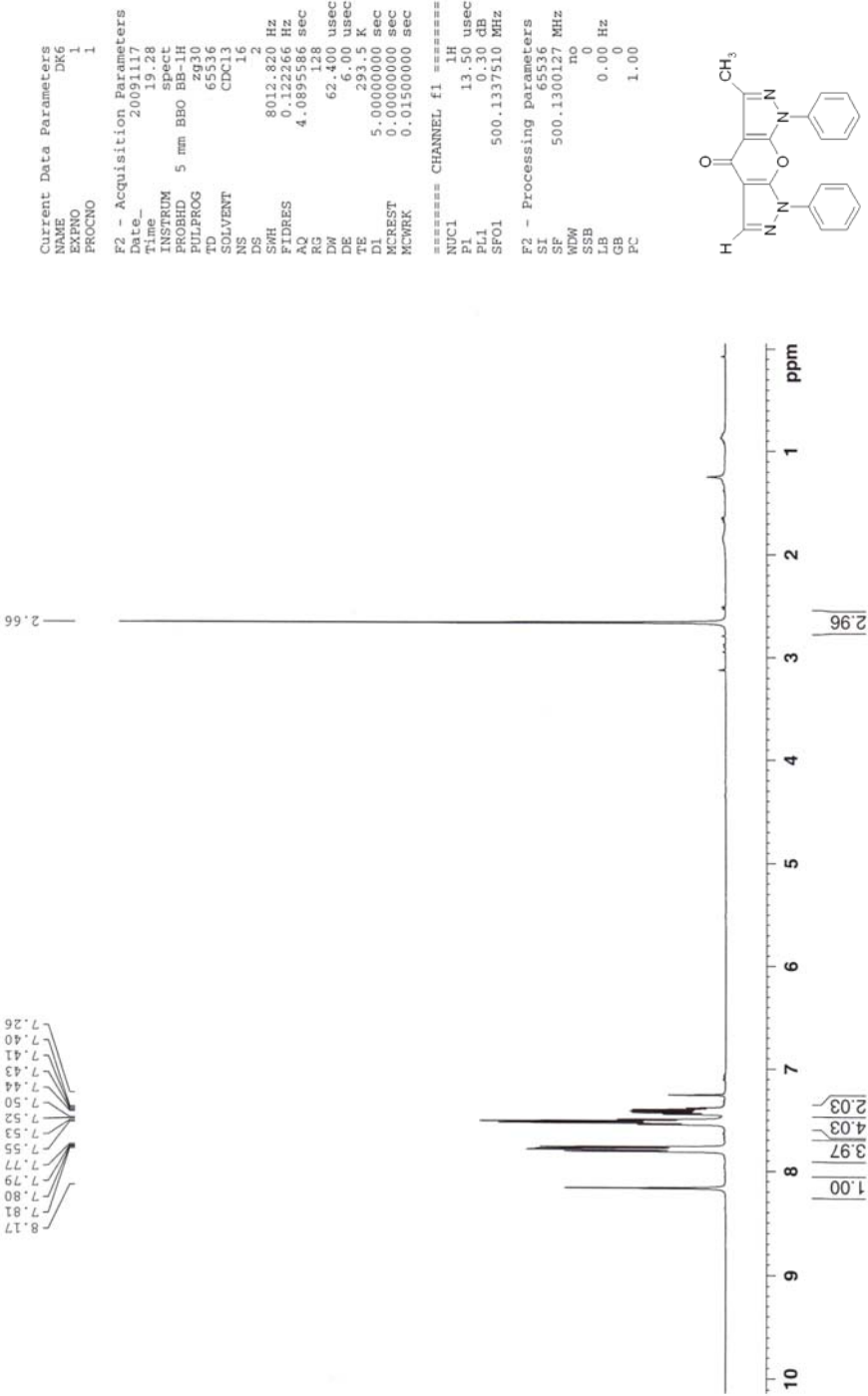


Tafel 8.5

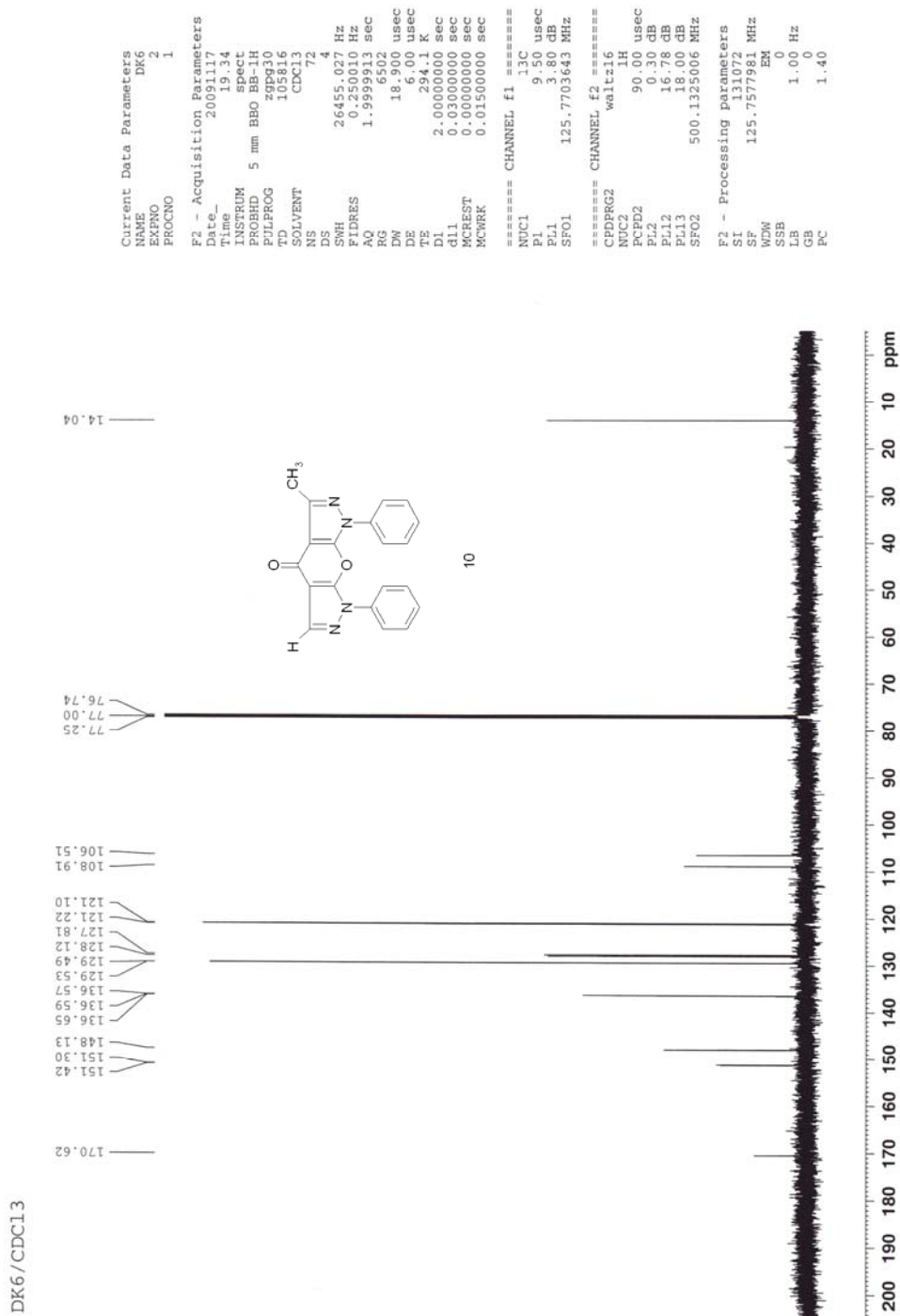


Tafel 9.1

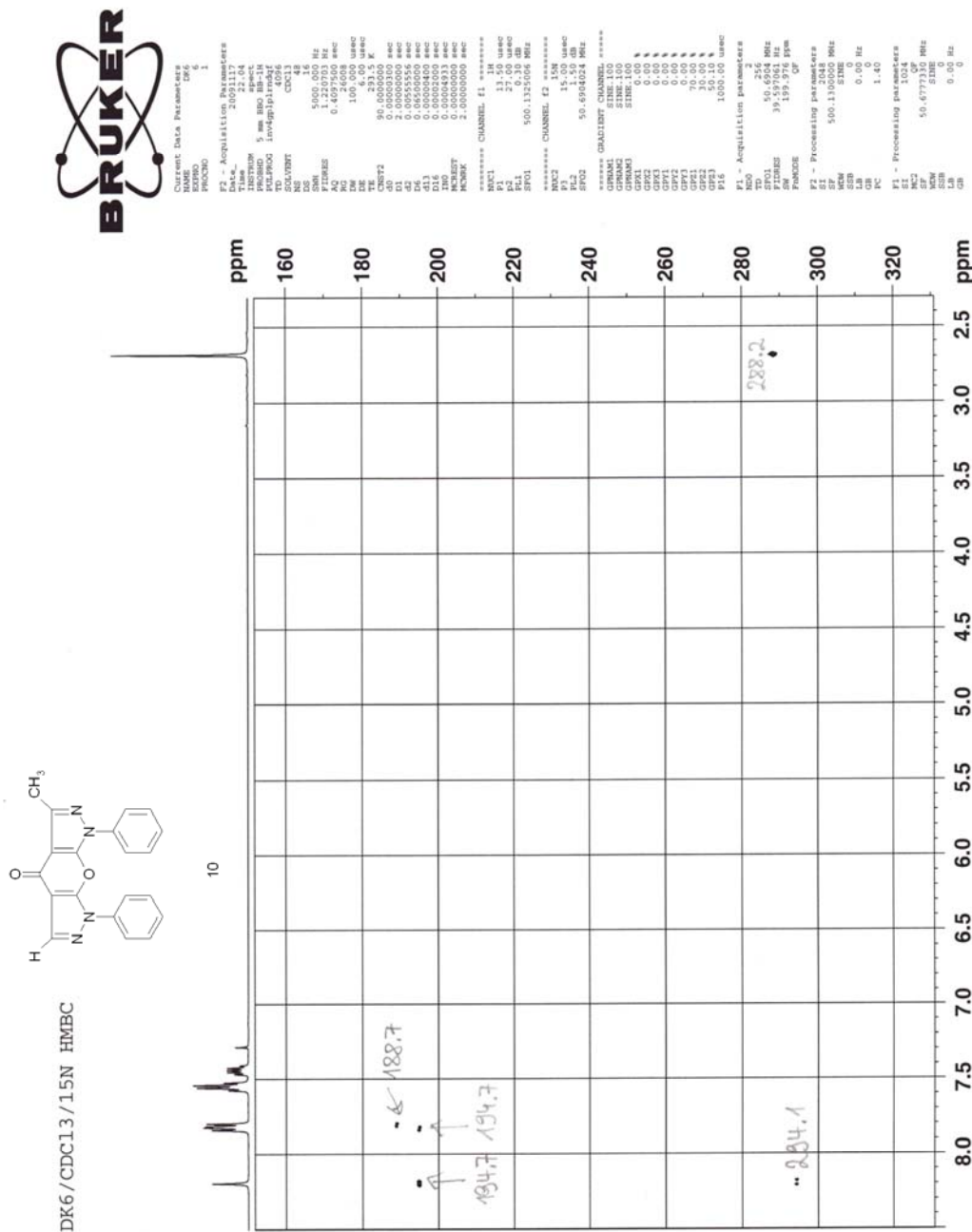
DK6/CDC13



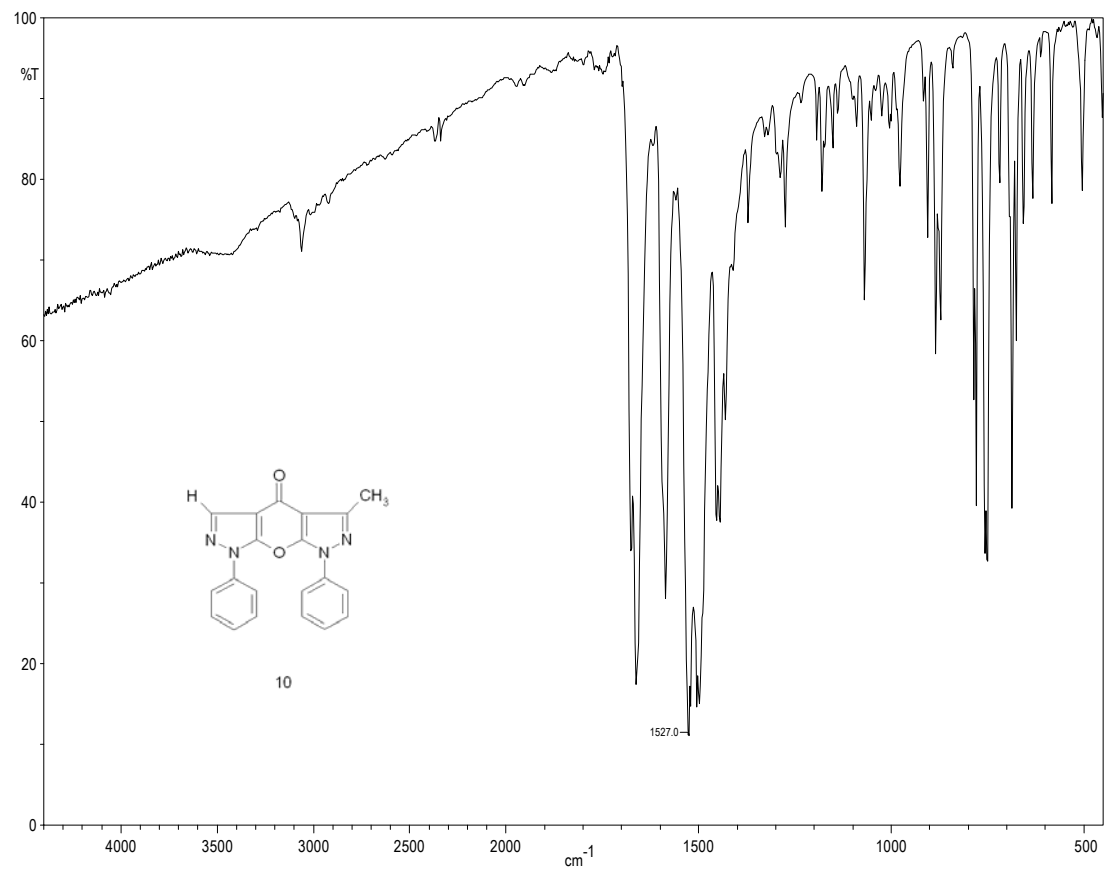
Tafel 9.2



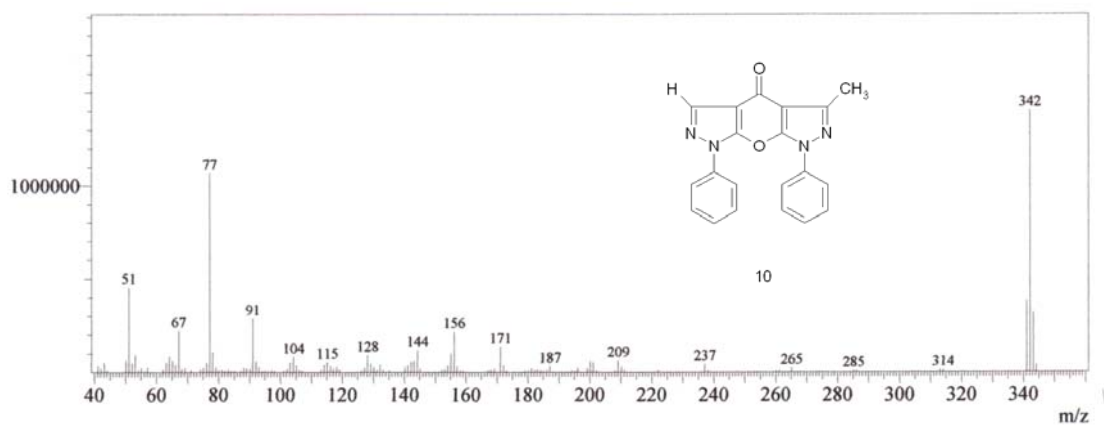
Tafel 9.3



Tafel 9.4



Tafel 9.5



5.2 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurden neue, kondensierte Systeme mit Pyrano[2,3-c:6,5-c]dipyrazol-4(7*H*)-on-Partial-Struktur hergestellt. Als Schlüsselbaustein diente dabei 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäurechlorid (**4**), welches über Vilsmeier-Haak-Formylierung von **1a**, anschließender Oxidation des dabei erhaltenen 5-Chlorpyrazol-4-carbaldehydes **2** zur entsprechenden Carbonsäure **3**, sowie anschließender Behandlung derselben mit Thionylchlorid hergestellt wurde.

Die Synthese der Zielverbindungen **9** und **10** erfolgte durch „Jensen“-Acylierung der 2-Pyrazolin-5-one **1a** bzw. **1b** mit dem Säurechlorid **4**. Auf diese Art und Weise erhielt man die entsprechenden 4-Aroylpyrazolone **5** und **6**, welche unter basischen Bedingungen in die Zielstrukturen **9** bzw. **10** cyclisiert wurden.

Die Umsetzung der Pyrazolone **1c** und **1d** mit **4** lieferte nicht die erwarteten 4-Aroylpyrazolone, sondern die isomeren Carbonsäureester **7** und **8**, die sich jedoch nicht in die gewünschten Zielverbindungen cyclisieren lassen.

Alle neuen Verbindungen wurden mittels spektroskopischer Methoden (¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹⁵N-NMR, MS, IR) eingehend charakterisiert und ihre Struktur mittels CHN-Analyse bestätigt.

5.3 Lebenslauf

Name: Dorota Kucharski

Geburtsdatum und –ort: 23.07.1978 Włocławek/Polen

Wohnort: 1020 Wien, Taborstraße 68/17

Eltern: Helena Kucharski
Antoni Kucharski

Geschwister: Marta Kucharski, geb. 1979
Magdalena Kucharski, geb. 1986

Ausbildung: VI/1999 Abitur an der Maria Ward-Schule in Mainz
IX/1999-III/2002 Ausbildung zur staatlich anerkannten
Pharmazeutisch-technischen Assistentin an der Europa
Fachhochschule Fresenius in Idstein

Studium: seit IV/2002 Studium der Pharmazie an der J. W.
Goethe Universität Frankfurt und der Universität Wien
(*Studienabschluss Mai 2012*)